

Aus der Psychiatrischen Klinik II
in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
und Poliklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS

Zur Methodik
von Längsschnitt-Untersuchungen
der Handschrift als Indikator
der neuroleptischen Hypokinese

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ernst Renfordt
aus
Grennigloh

1971

Aus der Psychiatrischen Klinik II
in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
und Poliklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS

Zur Methodik
von Längsschnitt-Untersuchungen
der Handschrift als Indikator
der neuroleptischen Hypokinese

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ernst Renfordt
aus
Grennigloh

Referent: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS
Korreferent: Professor Dr. med. Johann SCHLIACK



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. 3. 71

Inhalt

	Seite
A. Einleitung	1
1. Nebenwirkungen bei Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva	2
2. Die Bedeutung des pharmakogenen Parkinsonsyndroms	5
3. Fragestellung und Ziel der Arbeit	10
B. Untersuchung	12
1. Die Experimental- und die Kontrollgruppe	12
2. Angaben zum Pharmakon	13
3. Die Untersuchungsmethode	16
4. Die Auswertung der Schriftproben nach HAASE	17
a) Methode	17
b) Ergebnisse	19
5. Die Auswertung der Schriftproben durch Messung	25
a) Methode	26
b) Ergebnisse	28
6. Die statistische Verarbeitung der Meßergebnisse	29
a) Mittelwerte und Streuungen	29
b) t-Test	38
c) Trenduntersuchung	40
d) v.NEUMANN-Quotient	47
e) Exponentialfunktion	51
C. Diskussion	54
1. Die Eignung der Schrift als Meßinstrument für feinmotorische Störungen	54
2. Die Untersuchungen HAASEs	59
3. Die Schriftplanimetrie	64

	Seite
D. Zusammenfassung	72
E. Literaturverzeichnis	75
F. Anhang	80

A. Einleitung

Medikamente entfalten im Organismus neben ihrer therapeutisch erwünschten Wirkung meist auch Effekte, die nicht beabsichtigt sind. Da jeder inkorporierte Stoff über die Verteilungssysteme des Körpers (Blut, Liquor, Interzellularflüssigkeit usw.) an viele Organ- und Funktionssysteme herangetragen wird und dort Einfluß nehmen kann, läßt sich für jede Substanz ein differenziertes pharmakodynamisches Wirkungsspektrum ermitteln (13).

In der Regel schränken alle zusätzlichen Wirkungen die therapeutische Anwendung eines Medikamentes ein. Sie werden daher als unerwünscht angesehen. Nach dem Grad der Beeinträchtigung des Patienten können unterschieden werden: Begleitwirkungen, Nebenwirkungen und Komplikationen.

Trotz dieser negativen Aspekte können Neben- und Begleitwirkungen manchmal durchaus nützlich sein. So ist zum Beispiel die analgetische Begleitwirkung eines als Antipyretikum gegebenen Pharmakons in vielen Fällen therapeutisch willkommen. Außerdem können durch Veränderungen der chemischen Struktur eines Medikamentes bekannte Nebenwirkungen so weit verstärkt werden, daß sie dann bei der abgewandelten Substanz therapeutisch ausgenutzt werden können (z.B. Sulfonamide als Chemotherapeutika, orale Antidiabetika und Saluretika).

Drittens schließlich kann die Untersuchung der Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung bei der Aufklärung des Mechanismus der Hauptwirkung eines Medikamentes sein. Dieses trifft nicht zuletzt für Psychopharmaka zu. Da die psychotropen Effekte dieser Substanzen nur schwer quantifizierbar und objektivierbar sind und sich daher

(auch im Tierexperiment) einer genauen Analyse weitgehend entziehen, wurden immer wieder Versuche unternommen, über das Studium (insbesondere körperlicher) Begleitwirkungen dieser Pharmaka dem Verständnis ihrer (psychotropen) Hauptwirkung näherzukommen (39,40).

1. Nebenwirkungen bei Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva

In der großen Gruppe der Psychopharmaka nehmen die Neuroleptika und Antidepressiva aufgrund ihrer Wirksamkeit bei Psychosen eine besondere Stellung ein. Der Begriff der Neuroleptie wurde 1952 von DELAY, DENIKER und HARL (16) eingeführt. Der klinisch-neuroleptische Effekt besteht in einer Antriebsreduzierung, einer Dämpfung der emotionellen Erregbarkeit, einer Senkung des Vigilitätstonus und in einer Verminderung der Spontanbewegungen und der Ausdrucksmotorik (11). Halluzinante und paranoide Wahnproduktionen gehen zurück.

Im Tierexperiment erzeugen Neuroleptika bei Mäusen und Ratten den Zustand der Kataleptie, der durch Bewegungsverharren und Ertragen von Zwangshaltungen gekennzeichnet ist (10,59).

Antidepressiva oder Thymoleptika wirken stimmungsaufhellend, manche auch antriebssteigernd und hemmungslösend. Sie beeinflussen depressive Wahnsyndrome günstig. Bei Versuchstieren entfalten sie eine antikataleptische Wirkung. Während Neuroleptika im vegetativen Bereich im allgemeinen adrenolytische Effekte zeigen, wirken Thymoleptika sowohl zentral als auch peripher anticholinergisch.

Diese Pharmaka sind nach ihrer chemischen Struktur verschiedenen Stoffklassen zuzuordnen (11). Neben "reinen Neuroleptika" und "reinen Antidepressiva" sind auch Substanzen bekannt, die insofern eine Intermediärstellung

einnehmen, als sie im niedrigen und mittleren Dosisbereich antidepressiv, bei höheren Dosen jedoch deutlich neuroleptisch wirken.

Das Spektrum der Nebenwirkungen der hier zu besprechenden Pharmaka ist vielgestaltig und umfangreich (14,40,52). Neben unerwünschten Nebenwirkungen sind hier auch solche zu nennen, die insbesondere bei der Gruppe der Neuroleptika therapeutisch genutzt werden können, wie zum Beispiel ihre antiemetische und schlafmittelpotenzierende bzw. narkosepotenzierende Wirkung sowie ihre Verwendbarkeit als Antihistaminika.

Während Agranulocytose und andere Blutbildveränderungen, Wirkungen auf das Hautorgan (allergische Hauterscheinungen und Photosensibilisierung) und auf das Leber-Galle-System (cholostatische Hepatose), Thrombosen, Krampfanfälle und endokrine Wirkungen nur selten beobachtet werden, dann jedoch meist als Komplikationen anzusehen sind, treten vegetative und extrapyramidal-motorische Erscheinungen bei nicht zu niedriger Dosierung mit großer Regelmäßigkeit auf. Dabei sind vegetative Wirkungen besonders bei antidepressiver Therapie, extrapyramidal-motorische Symptome bei neuroleptischer Behandlung festzustellen.

Außer körperlichen Störungen treten bei Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva jedoch auch hin und wieder unerwünschte psychische Nebenwirkungen auf. Hier sind Syndrome des akuten exogenen Reaktionstyps (Delirien, amentuell-amnestische Umdämmerungen usw.) zu nennen und depressive oder paranoid-halluzinatorische Durchgangssyndrome (38).

Neben ihrer klinischen Bedeutung als therapieeinschränkende Neben- oder Begleitwirkungen sind die vegetativen

und extrapyramidalmotorischen Symptome, die von Thymoleptika und Neuroleptika hervorgerufen werden, insofern von theoretischem Interesse, als ihre Untersuchung Hinweise auf ihren psychotropen Wirkungsmechanismus liefern kann. So konnte SELBACH (55) zeigen, daß die bei diesen Pharmaka zu beobachtenden vegetativen Symptome Ausdruck einer somatopsychischen Dynamik sind, auf die sich regeltechnische Gesetze anwenden lassen.

Die extrapyramidalmotorischen Effekte, die bei Behandlung mit Neuroleptika auftreten, umfassen folgende Syndrome (10,35).

a) Paroxysmale hyperkinetisch-dystone Syndrome:

Sie treten anfallsartig im Bereich der Muskulatur des Halses und der oberen Extremitäten auf und können zu Blickkrämpfen, Opisthotonus, Torticollis und choriatischen, athetotischen oder torsionsdystonen Bewegungsabläufen führen. Häufig kann es auch zu Spasmen der Zungen- und Schlundmuskulatur mit krampfartigem Herausstrecken der Zunge kommen. Diese Syndrome treten meist zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung auf (6).

b) Akathisie, Taxikinese:

Bei längerer, hochdosierter neuroleptischer Behandlung kommt es bei vielen Patienten zu einem als quälend empfundenen Bewegungsdrang mit ständigem Herumgehen oder Auf-der-Stelle-treten (Taxikinese). Diese Patienten sind weitgehend unfähig, eine Ruhestellung (Liegen, Sitzen oder Stehen) beizubehalten (Akathisie) (29).

c) Hyperkinetische Dauersyndrome:

Zu diesem choriatischen, seltener athetoiden, torsionsdystonen oder ballistischen Syndrom kommt es nur bei langdauernder hochdosierter Behandlung mit hochpotenten

Neuroleptika. Meist handelt es sich um Patienten im höheren Lebensalter. Da eine Besserung bei Dosisreduktion oder Absetzen des Medikamentes zweifelhaft ist, muß das Auftreten dieses Syndroms als echte Komplikation angesehen werden. (15,34).

d) Hypokinetisch-hypertones Syndrom (pharmakogenes Parkinson-Syndrom):

Wie beim Parkinson-Syndrom anderer Ätiologie kommt es auch hierbei zur Einschränkung der allgemeinen motorischen Beweglichkeit mit Hypo- oder Amimie, kurzschriftigem Gang, vorgebeugter Körperhaltung, Rigor, Tremor, Salbengesicht usw. Das Ausmaß dieses mit großer Regelmäßigkeit auftretenden Syndroms hängt neben der Dosis des Pharmakons auch von der neuroleptischen Potenz des Medikaments und von der Disposition des Kranken ab. Es tritt frühestens ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn auf und läßt sich durch Dosisreduktion oder Zugabe von Antiparkinsonmitteln bessern (21,27,35).

2. Die Bedeutung des pharmakogenen Parkinsonsyndroms

Ohne näher auf anatomische, physiologische und biochemische Einzelheiten einzugehen, kann allgemein festgestellt werden, daß für die Funktion des extrapyramidal-motorischen Systems seine enge Verknüpfung mit psychischen (insbesondere affektiven) Aktivitäten kennzeichnend ist. Dabei handelt es sich insofern um eine wechselseitige Beziehung, als nicht nur psychische Impulse zu Funktionsänderungen des extrapyramidal-motorischen Systems führen können (z.B. Einfluß von Affektstörungen auf die Muskelspannung (58)), sondern auch umgekehrt Krankheiten des extrapyramidal-motorischen Systems von bestimmten psychischen Auffälligkeiten begleitet sind (z.B. psychopathologische Syndrome bei

Parkinsonkranken (24,36)).

Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge ist es nicht erstaunlich, daß bei Anwendung von Psychopharmaka extrapyramidalmotorische Begleiteffekte auftreten können.

Besonders die Eigenschaft der Neuroleptika, bei nicht zu niedriger Dosierung fast regelmäßig eine Parkinsonsymptomatik hervorzurufen, erweckte schon bald nach ihrer Einführung lebhaftes Interesse (18,21,27). Dabei wurde die Bedeutung dieses hypokinetisch-hyper-tonen Syndroms in Bezug auf die antipsychotische Wirksamkeit dieser Pharmaka diskutiert.

Eine Reihe von Beobachtungen schien darauf hinzudeuten, daß der antipsychotische Effekt der Neuroleptika eng an das Auftreten von Parkinsonsymptomen gebunden war.

Neue Testsubstanzen, die im Tierexperiment ein hypo- bzw. akinetisches Syndrom (Katalepsie) erzeugten, erwiesen sich in der Regel als brauchbar bei der Behandlung von Schizophrenien.

STAEHELIN wies 1954 darauf hin (57), daß er dreißig Jahre zuvor eine Besserung chronisch Schizophrener beobachtet habe, nachdem sich bei diesen Patienten als Folge einer Encephalitis epidemica eine Parkinson-Symptomatik eingestellt habe. Ähnlich der Hypothese von der antagonistischen Krankheitskombination Schizophrenie-Epilepsie und der daraus entwickelten Krampftherapie scheine insofern ein gegenpoliges Verhältnis auch zwischen Schizophrenie und Parkinsonscher Krankheit vorzuliegen, als durch pharmakogene Provokation eines Parkinsonsyndroms ein günstiger Einfluß auf schizophrene Symptomatik ausgeübt werden könne.

Die enge Korrelation von motorischen, vegetativen und

psychischen Phänomenen - nach REICHARDT als "Stammhirntrias" bezeichnet - bei der Behandlung mit Neuroleptika, ließ ENGELMEIER (20) daran denken, daß die Wirkung dieser Pharmaka auf eine Beeinflussung von Stammhirngebieten zurückzuführen sei.

Da Parkinsonkranke neben ihrer neurologischen Symptomatik auch typische psychopathologische Auffälligkeiten wie Antriebsreduzierung, Einschränkung der emotionellen Erregbarkeit und Senkung des Vigilitätstonus bieten und u.a. gerade diese Merkmale als erwünschte Wirkung neuroleptischer Behandlung verstanden werden können, sahen einige Autoren, wie DELAY und DENIKER (17), FLÜGEL und BENTE (21), HAASE (27,31), KEITEL (44), in der Provokation parkinsonistischer Symptome eine Voraussetzung für die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika.

Andere Autoren, nämlich ARNOLD und HOFF (23), AYD (5), FREYHAN (22,23), GOLDMAN (26), HARTMANN und HIPPIUS (35) konnten bei ihren Untersuchungen diese Ansicht nicht bestätigen. Zwar wiesen sie ebenfalls auf die Häufigkeit parkinsonistischer Symptome unter neuroleptischer Therapie hin, konnten jedoch keine regelhafte Beziehung zwischen aktueller extrapyramidaler Hypokinese und antipsychotischer Wirksamkeit der Medikamente feststellen. HARTMANN und HIPPIUS (35) wiesen darauf hin, daß nicht in jedem Fall eine Besserung der Psychose unter Neuroleptika von Parkinsonsymptomen begleitet sei und auch nicht bei jeder unter Neuroleptika auftretenden Parkinsonsymptomatik ein günstiger therapeutischer Effekt im psychischen Bereich auftrete.

Außerdem sind inzwischen Pharmaka bekanntgeworden, die zwar bei klinischen Untersuchungen einen guten psychisch-neuroleptischen Effekt zeigten, ohne jedoch zu Parkinson-

symptomen zu führen (4).

Die divergenten Meinungen über einen kausalen Zusammenhang zwischen pharmakogenem Parkinsonsyndrom und neuroleptischem Effekt im psychischen Bereich beruhen jedoch nicht zuletzt auf methodischen Differenzen bei der Beurteilung der hypokinetischen Symptomatik. Während die überwiegende Mehrzahl der Autoren lediglich grobmotorische Auffälligkeiten wie Rigor, Tremor, gebundene Haltung und Akathisie als Merkmale parkinsonistischer Veränderungen benutzte, um sie mit dem therapeutischen Effekt zu korrelieren, untersuchte HAASE die pharmakogenen hypokinetischen Störungen im feinmotorischen Bereich. Als Indikator dienten ihm dabei unter der Medikation auftretende Veränderungen der Handschrift.

Schon lange war die Mikrographie bei Parkinsonkranken bekannt (51). Von POPHAL (54) wurden 1948 die Merkmale der "Striatumschrift" detailliert geschildert. HAASE verglich nun die unter neuroleptischer Medikation abgenommenen Schriftproben mit solchen vor Behandlungsbeginn (Leerproben) und teilte die beobachteten Schriftveränderungen in drei Schweregrade ein (leicht, mittel, schwer). Als Kriterien benutzte er dabei: "Symptome von Steifheit", "engere und kleinere Schrift", "Verringerung der Rechtsschrägheit und Rechtsläufigkeit", "Zeichen von Tremor" (32).

Aufgrund umfangreicher Untersuchungen (27, 28, 29, 30) fand HAASE, daß, lange bevor unter neuroleptischer Therapie grobmotorische Symptome auftreten, eine in der Handschrift erkennbare feinmotorische Hypokinese registriert werden kann. In diesem Zusammenhang definierte er den Begriff der "neuroleptischen Schwelle". HAASE versteht darunter (32) im somatischen Bereich

das "Auftreten einer zumeist in der Feinmotorik (Handschrift) erkennbaren extrapyramidalmotorischen Bewegungshemmung", also das Erreichen der Stufe "leicht" nach den von ihm aufgestellten Richtlinien zur Beurteilung von Schriftveränderungen. Im psychischen Bereich ist die neuroleptische Schwelle erkennbar an einer "Reduzierung des psychoenergetischen Niveaus außerhalb von Bewußtseinsstörungen bzw. Schlaf".

Wesentlicher Inhalt der Untersuchungsergebnisse HAASEs ist nun, daß er keine Patienten gefunden hat, bei denen im psychischen Bereich eine neuroleptische Wirkung einsetzte, ohne daß schon vorher hypokinetische Merkmale in der Handschrift zu beobachten gewesen wären. Das Erreichen oder Überschreiten der somatisch-neuroleptischen Schwelle wird von HAASE als Voraussetzung im Sinne einer *conditio sine qua non* für eine psychisch-neuroleptische Wirkung angesehen.

Diese Feststellungen HAASEs über den Zusammenhang zwischen extrapyramidalmotorischer und psychotroper Wirksamkeit von neuroleptischen Drogen sind nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch von großer klinischer Bedeutung: Psychotrope Effekte unterhalb der somatisch-neuroleptischen Schwelle entsprechen nach HAASE allenfalls einer leichten Tranquilizer-Wirkung, haben also niemals antipsychotischen Charakter. Zwischen der Quantität der extrapyramidalmotorischen Symptomatik und der Intensität psychischer Wirkung sieht HAASE allerdings nur lockere Beziehungen. Grobmotorische parkinsonistische Symptome hält er für unerwünschte Nebenwirkungen, die durch entsprechende Dosierung zu vermeiden sind. Bei Anwendung von Antiparkinsonmitteln fand er eine Neutralisierung der psychisch-neuroleptischen Wirkung (32).

Im Gegensatz zu HAASE stehen die Ergebnisse NWAGWUs (49). Er untersuchte streng nach HAASEs Richtlinien den Einfluß von Perazin und Clothiapin bei 40 Patienten und fand dabei 7 Patienten, bei denen im psychischen Bereich neuroleptische Effekte deutlich wurden, ohne daß vorher hypokinetische Handschriftveränderungen auftraten.

3. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Die bei identischer Methodik unterschiedlichen Ergebnisse HAASEs und NWAGWUs führen zu der Frage, inwieweit die Schrift als Indikator zum Erfassen der pharmakogenen Hypokinese geeignet ist, und ob die von HAASE aufgestellten Richtlinien zur Beurteilung der Schriftveränderungen als Kriterien brauchbar sind.

Als erstes muß darauf hingewiesen werden, daß HAASEs Methodik in einem Schätzverfahren besteht und damit nicht frei von subjektiven Einflüssen ist. Außerdem benutzt er Termini wie "Steifheit", "Rechtsschrägheit", "Rechtsläufigkeit", ohne sie genauer zu definieren. Auf diese bei der Anwendung der HAASEschen Methode entstehenden Schwierigkeiten machten unlängst auch ANGUS und SIMPSON (1) aufmerksam. Stattdessen untersuchten sie lediglich das Merkmal "Schriftverkleinerung" und benutzten dazu ein planimetrisches Verfahren. Ähnliche planimetrische Untersuchungen der unter Einfluß von Neuroleptika sich ausbildenden Schriftverkleinerung führte auch KNOPP (45) durch.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, den Einfluß eines neuen neuroleptisch wirkenden Pharmakons auf das Schriftbild zu untersuchen. Da bei Tierexperimenten mit dieser Substanz auffällige Unterschiede - insbesondere bei der Katalepsiewirkung - zu anderen Neuroleptika beobachtet wurden (siehe unten), erschien die genaue

Analyse extrapyramidalmotorischer Begleitwirkungen bei der klinischen Anwendung dieses Medikaments besonders wichtig. Die von HAASE entwickelte Methode zur Erfassung neuroleptischer Veränderungen im Schriftbild soll mit einer metrischen Methode verglichen werden. Im Einzelnen soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

- a) Inwieweit ist die Handschrift als Indikator für extrapyramidalmotorische Hypokinese geeignet?
- b) Welche Schwierigkeiten ergeben sich bei der von HAASE angegebenen Methode, hypokinetische Handschriftveränderungen zu quantifizieren?
- c) Welche Vorteile bietet die planimetrische Auswertung der Schriftveränderungen, und welche Nachteile sind zu beachten?
- d) Entsprechen die nach HAASEs Methode und die nach dem planimetrischen Verfahren gewonnenen Ergebnisse HAASEs Hypothese vom Erreichen oder Überschreiten der neuroleptischen Schwelle als *conditio sine qua non* für einen Therapieerfolg, und welche methodischen Probleme treten im Zusammenhang mit dem Begriff der neuroleptischen Schwelle auf?
- e) Zu welchen Ergebnissen führt die planimetrische Auswertung der Schriftproben bei der vorliegenden Untersuchung, und welche Aussagen gestatten diese Ergebnisse über das benutzte Pharmakon?
- f) Treten Schriftveränderungen in einer Kontrollgruppe auf, deren gesunde Teilnehmer nicht unter neuroleptischer Behandlung stehen?

B. Untersuchung

1. Die Experimental- und die Kontrollgruppe

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Psychiatrische Klinik II) durchgeführt. Bei stationär aufgenommenen Patienten wurde die Wirkung einer neuen neuroleptisch wirkenden Substanz auf die Feinmotorik untersucht. Als Indikator dafür dienten Veränderungen der Handschrift.

In die Untersuchungsreihe gingen Patienten ein, die zu Beginn und während der Behandlung über eine ausreichende Schreibfähigkeit und Schreibwilligkeit verfügten und bei denen die Anwendung der Prüfsubstanz aufgrund der bestehenden psychopathologischen Symptomatik indiziert erschien. Patienten, bei denen das Medikament wegen zu starker unerwünschter Begleitwirkungen oder mangels Therapieerfolg vorzeitig abgesetzt werden mußte, gingen nicht in die Reihe ein. Ebenso mußten Patienten ausgeschlossen werden, die in den letzten zwei Wochen vor Versuchsbeginn unter einer anderen neuroleptischen Therapie standen.

Unter Berücksichtigung dieser Anforderungen blieben schließlich neun Patienten (PVp 1 bis PVp 9; 4 männlich, 5 weiblich) übrig, die über einen Zeitraum von etwa vier Wochen beobachtet werden konnten. Diagnosen sowie Angaben zu Geschlecht und Lebensalter sind einer Tabelle im Anhang zu entnehmen (Anhang Seite 81).

Die Kontrollgruppe bestand wie die Experimentalgruppe aus neun Personen (KVp 1 bis KVp 9; 4 männlich, 5 weiblich), die über den gleichen Zeitraum und unter den gleichen Bedingungen tägliche Schriftproben anfertigten. Im Unterschied zur Experimentalgruppe geschah dies zu

Hause und ohne Aufsicht des Untersuchers. Die Kontrollpersonen standen nicht unter Einwirkung von Pharmaka und waren gesund (Anhang Seite 81).

2. Angaben zum Pharmakon (42)

Die neuroleptische Behandlung der Patienten wurde mit einem neuentwickelten, noch nicht im Handel befindlichen Präparat der Firma BAYER durchgeführt. Es trug die Bezeichnung "Bayer 1496".

Die chemische Struktur (Abb. 1) dieser Substanz (ein Imidazolidinon-Derivat) hat keine Ähnlichkeit mit bisher bekannten Neuroleptika. Daher ist es auch nicht erstaunlich, daß sich die kataleptische Potenz dieser Substanz im Tierexperiment deutlich von der Katalepsiewirkung anderer Neuroleptika unterscheidet.

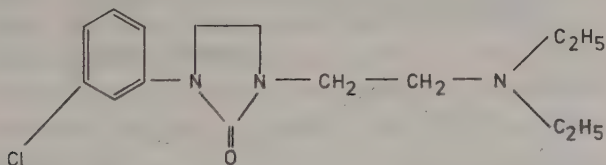


Abb. 1 1-(3-Chlorphenyl)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-2-imidazolidinon

Es fiel auf, daß die Katalepsie bei Mäusen nicht wie üblich erst einige Zeit nach Applikation des Mittels einsetzte, sondern nahezu ohne Latenz. Außerdem wurde beobachtet, daß der zeitliche Ablauf der Katalepsie nach einmaliger Injektion einer mittleren oder hohen Dosis in drei Phasen erfolgte: Wie aus Abb. 2 hervorgeht, folgte auf eine kurze initiale kataleptische Phase ein katalepsiefreies Intervall und im Anschluß daran eine längere zweite kataleptische Phase. Dieser Rhythmus war um so ausgeprägter, je höher die Dosierung war; bei niedriger Dosie-

rung wurde lediglich ein monophasischer Ablauf beobachtet.

Eine zweite Besonderheit bestand darin, daß das Mittel medikamentös hervorgerufene Katalepsie (z.B. durch Perazin) bei Mäusen bessern konnte. Eine ähnliche antikataleptische Wirkung kann bei den Antidepressiva der Imipramingruppe beobachtet werden. Vielleicht steht damit in Zusammenhang, daß "Bayer 1496" im Tierexperiment die sonst für Neuroleptika typische Antiaggressionswirkung und schlafanstoßende Eigenschaft vermissen ließ.

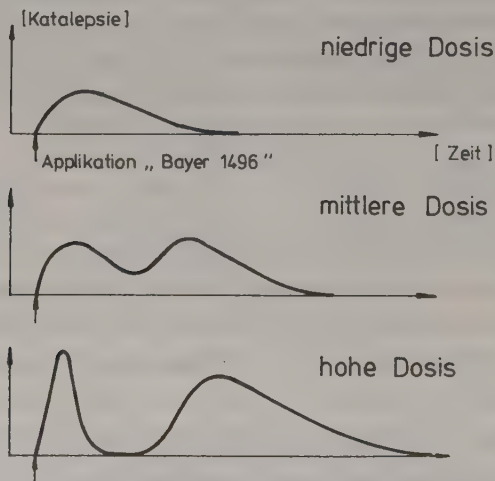


Abb. 2 Katalepsieverlauf im Tierexperiment

Zusammenfassend kann also aufgrund der tierexperimentellen Befunde festgestellt werden, daß "Bayer 1496" außer der für Neuroleptika typischen Katalepsiewirkung

auch Eigenschaften der Antidepressiva (antikataleptische Wirkung) zeigt, darüberhinaus jedoch auch Merkmale aufweist, die weder zu Neuroleptika noch zu Antidepressiva passen, nämlich eine dreiphasige kataleptische Wirkung.

Diese Besonderheit der Wirkung auf die Motilität der Motorik der Versuchstiere ließen es sinnvoll erscheinen, bei der klinischen Prüfung der neuen Substanz besonderes Gewicht auf die Untersuchung der extrapyramidalmotorischen Begleitwirkung zu legen.

Die für "Bayer 1496" im Tierexperiment gefundene kataleptische Potenz lag in ihrer Stärke zwischen der des Perazins und der des Butyrylperazins. Aufgrund dieser Befunde wurde auch die tägliche Dosierung des Medikamentes zur Behandlung der Patienten so gewählt, daß sie zwischen den für die erwähnten Medikamente üblichen Tagesdosen lag. Die Behandlung wurde mit einer Tagesdosis von 50 mg eingeleitet und innerhalb von drei Tagen auf eine Tagesdosis von 200 mg gesteigert. Die Dauerdosierung schwankte bei den einzelnen Patienten zwischen 150 mg/d und 250 mg/d. Die Applikation des Medikamentes erfolgte ausschließlich peroral. Die Tagesdosen wurden morgens, mittags und abends in drei Einzelfractionen gegeben.

WOLBERGS und ZIOLKO (60) sahen bei einmaliger i.v.-Applikation von 10 mg "Bayer 1496" bei 30 Frauen sowohl einen Neuroleptie-Effekt (Dämpfung, Apathie) als auch eine gleichzeitig vorhandene oder folgende thymoleptische Wirkung mit Antriebssteigerung, Euphorie oder Dysphorie. Wie die tierexperimentellen Ergebnisse, so legen auch diese klinischen Beobachtungen eine zweiseitige Wirkungsrichtung bei "Bayer 1496" nahe.

3. Die Untersuchungsmethode

Die Durchführung der Schriftuntersuchung erfolgte nach den Anweisungen HAASEs (32, Seite 114). Bei jedem Patienten wurde während der Behandlung mit "Bayer 1496" täglich zwischen 17 und 18 Uhr vom Untersucher auf einem standardisierten Formblatt eine Schriftprobe abgenommen (Beispiel siehe Anhang Seite 82).

Der Patient erhielt die Anweisung: "Schreiben Sie den folgenden Vers in normaler Schrift ohne Pause dreimal ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibt wer Lust hat
mit Sorgen zuhaus."

Dabei wurde streng darauf geachtet, daß keine Änderung der Schreibbedingungen eintrat (gleiche Art und Größe des Papiers, gleicher Kugelschreiber, der das Schreiben ohne Unterbrechung ermöglichte, gleiche Schreibunterlage, gleicher Schreibplatz und Sitzgelegenheit).

Um für die Beurteilung des Einflusses des Medikamentes auf das Schriftbild Vergleichsproben normaler Schrift zu haben, wurde bereits zwei bis drei Tage vor Behandlungsbeginn mit der Abnahme von Schriftproben (sog. Leerproben) begonnen. Die Versuchsdauer erstreckte sich über etwa vier Wochen. Obwohl erreicht werden sollte, während dieser Zeit von jedem Patienten täglich eine Schriftprobe zu erhalten, glückte dies nicht in allen Fällen. Während Ausfälle in der ersten Hälfte der Untersuchungszeit vorwiegend durch die psychopathologische Symptomatik der Patienten zustandekamen (Erregtheit usw.), wurden sie in der zweiten Hälfte insbesondere durch häusliche Belastungsurlaube verursacht.

Alle Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, wurden außerdem täglich exploriert um festzustellen, ob eine Besserung der psychopathologischen Symptomatik eingetreten war. Als Kriterien dienten dabei weniger Veränderungen des Grundantriebes, der Affektlage oder der Psychomotorik, als vielmehr die Besserung wahnhafter Denk- oder Wahrnehmungsinhalte wie paranoider Ideen oder Halluzinationen. Auch eintretende Krankheits-einsicht bei den Patienten wurde als wichtiges Merkmal hinzugezogen. Außerdem wurden zur Sicherung der Befunde Ärzte und Pflegepersonal der Station ständig konsultiert.

Da in HAASEs Konzept von der Bedeutung der neuroleptischen Schwelle dem ersten Tag nach Behandlungsbeginn, an dem eine eindeutige Besserung zu verzeichnen ist, eine besondere Bedeutung zukommt, wurde dem Auftreten dieses Ereignisses auch bei der Exploration der Patienten bevorzugte Aufmerksamkeit geschenkt.

Beim Abschluß der Behandlung wurde für jeden Patienten der Gesamterfolg der Therapie beurteilt, in dem der bei der Abschlußuntersuchung erhobene Befund mit dem Aufnahmebefund verglichen wurde. Dabei wurden vier Kategorien gebildet: "gut gebessert", "teilgebessert", "nicht gebessert", "verschlechtert". Auch in diese Beurteilung gingen die Ansichten aller den Patienten behandelnden Ärzte ein.

4. Die Auswertung der Schriftproben nach HAASE.

a) Methode

Die Auswertung der Schriftproben erfolgte nach den Richtlinien HAASEs (32, Seite 115). Das Prinzip der Schriftbeurteilung nach HAASE beruht auf einem Vergleich der unter Einwirkung des Medikamentes gewonnenen Schriftproben mit einer Leerprobe, d.h. mit der

Schrift des Patienten vor Anwendung des Medikamentes. Aus mehreren der vorhandenen Leerproben wird diejenige mit der kleinsten Schrift als Vergleichsprobe ausgewählt. Dadurch soll vermieden werden, daß Schriftverkleinerungen ungerechtfertigt als Effekt des Medikamentes angesehen werden.

Die Schriftveränderung unter Einfluß des Medikamentes wird von HAASE in drei Schweregrade eingeteilt (32, Seite 115):

- "Leicht (1) Symptome von Steifheit. Ein wenig engere und kleinere Schrift, manchmal nur durch ein Übereinanderlegen der Blätter wahrzunehmen. In einigen Fällen leichte Verringerung der Rechtsschrägheit oder Rechtsläufigkeit. Manchmal Zeichen von Tremor.
- Mittel (2) Die gleichen Symptome, die wir oben beschrieben haben, gelten in dieser Kategorie, nur sind sie ausgeprägter, z.B. wenn die Handschrift so eng wird, daß eine Zeile nur noch $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ so lang ist wie vor der Behandlung, oder wenn sie so viel kleiner ist, daß man es sehen kann, ohne die Blätter mit den Schriftproben übereinander zu legen.
- Schwer (3) Hier treffen wieder dieselben Symptome wie oben zu, nur sind sie noch ausgeprägter. Z.B. sind die Zeilen $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ so lang wie vor der Behandlung und die einzelnen Buchstaben entsprechend kürzer. Manchmal ist die Handschrift so versteift, daß sie verzerrt und unleserlich ist. In manchen Fällen konnte der Patient nicht mehr als zwei bis drei Zeilen schreiben, weil sein Arm oder seine Hand sich so versteiften, daß er nur noch eine zitterige Linie ziehen konnte".

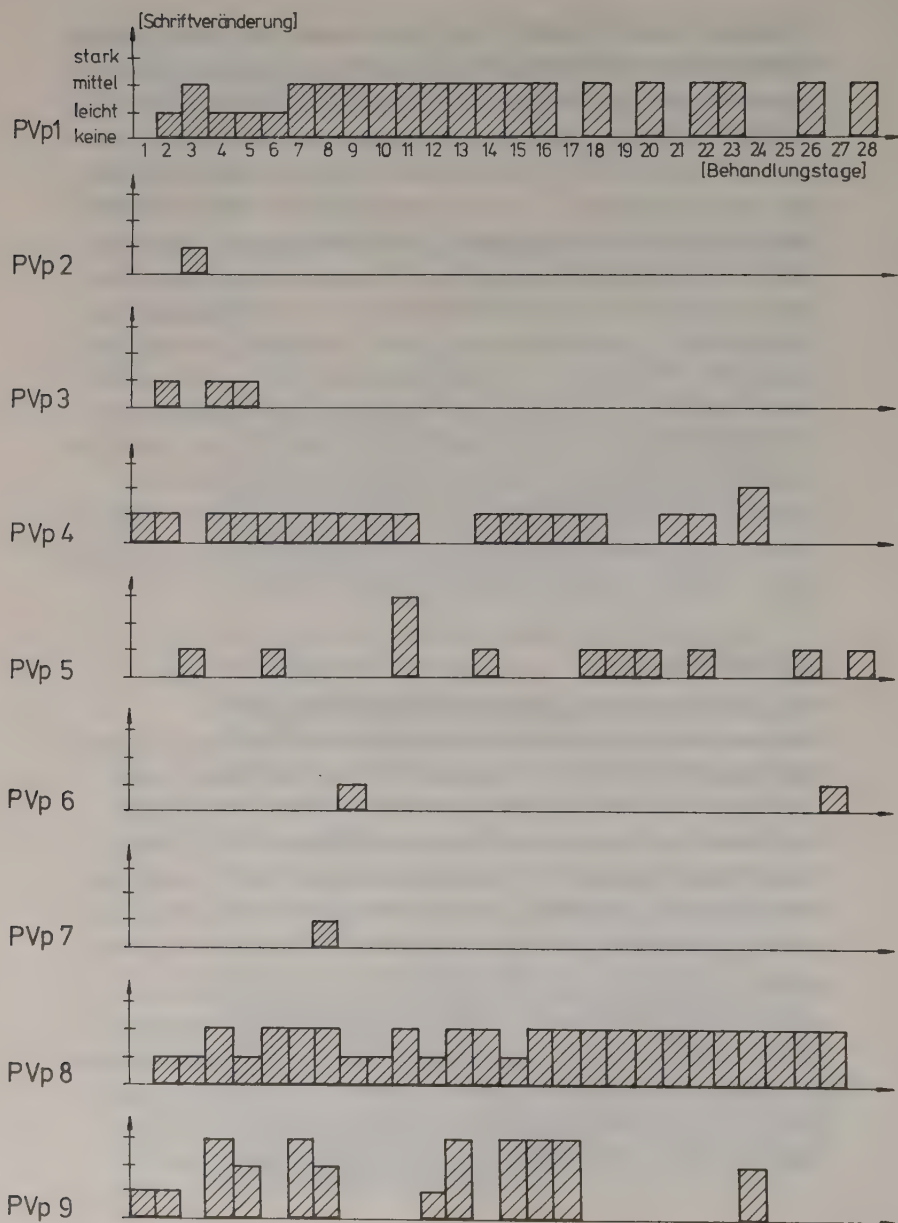
Außerdem betont HAASE: "Bei der Auswertung nach diesen Richtlinien ist zu beachten, daß jedes einzelne der angegebenen Merkmale schon für sich genügt (z.B. kürzere Zeilen und/oder verkürzte Buchstaben). Wenn bei einer Schriftprobe die Zeilen nur noch $\frac{2}{3}$ so lang sind wie vor der Behandlung, sonst aber keinerlei Symptome von Versteifung und Zitterigkeit vorhanden sind, wird man sie natürlich nicht mit dem Schweregrad 3 bewerten, sondern nur mit 2 (mittelschwer). Hat ein Patient die Angewohnheit, normalerweise verhältnismäßig klein zu beginnen und im Laufe des Schreibens die Zeilen immer länger werden zu lassen, so genügt für die Beurteilung 1 (leicht) schon die Umkehr dieser Gewohnheit, nämlich größer beginnen und fortführen mit immer kleineren, kürzer werdenden Zeilen, selbst wenn die Schrift durchschnittlich gesehen nicht kleiner geworden ist und sonst keine Versteifungszeichen vorhanden sind".

b) Ergebnisse

Die Gesamttendenz der Schriftveränderungen

Wie aus der Darstellung der Ergebnisse (folgende Seite) hervorgeht, waren die Ergebnisse bei den neun untersuchten Patienten nicht einheitlich. Während einige Patienten mit einer deutlich anhaltenden Schriftverkleinerung reagierten, zeigten andere starke temporäre Schwankungen. Daneben gab es aber auch Patienten, bei denen sich das Schriftbild nicht wesentlich veränderte.

Überraschenderweise ließ sich bei einigen Patienten sogar eine Tendenz zur Schriftvergrößerung feststellen. Da in HAASEs Beurteilungsschema für Schriftproben keine Kriterien für größer werdende Schrift festgelegt sind, mußten diese Schriftproben mit dem Merkmal "0", d.h. "keine Schriftveränderung", versehen werden. Die



gefundenen Schriftvergrößerungen erschienen jedoch wichtig genug, um sie in der folgenden Zusammenstellung der Gesamttendenz der Schriftveränderungen bei den einzelnen Patienten mitzuberechnen. Außerdem sind in dieser Tabelle Angaben zum Therapieerfolg gemacht.

Schrift	PVp	Therapieerfolg bei Abschluß der Behandlung
A. Schriftverkleinerung		
1. anhaltende Schriftverkl. mittl. Grades	1 8	teilgebessert nicht gebessert
2. stärkste Schriftverkleinerung mit kurzzeitigen leicht. Vergrößerungen	9	teilgebessert
3. leichte Schriftverkleinerung	4 5	nicht gebessert teilgebessert
B. keine wesentlichen Schriftveränderungen	6 7	teilgebessert gut gebessert
C. Schriftvergrößerung nach kurzer initialer Schriftverkl.	2 3	gut gebessert teilgebessert

Aus dieser Übersicht ist zu entnehmen, daß die Mehrzahl der neun untersuchten Patienten, nämlich fünf Patienten (PVpn 1, 4, 5, 8, 9) mit einer Schriftverkleinerung reagierten; bei zwei Patienten (PVpn 6, 7) traten keine wesentlichen Schriftveränderungen auf, während bei zwei weiteren Patienten (PVpn 2, 3) eine deutliche Schriftvergrößerung sichtbar wurde. Ein Zusammenhang zwischen Schriftveränderung und Therapieerfolg ist nicht ersichtlich.

Die neuroleptische Schwelle

Wie eingangs erwähnt wurde, sieht HAASE das Erreichen oder Überschreiten der somatisch-neuroleptischen Schwelle als *conditio sine qua non* für einen Therapieerfolg an. Nach seinen Angaben wird das Überschreiten der somatisch-neuroleptischen Schwelle an Schriftveränderungen sichtbar, wie sie zumindest für die Stufe 1 (leicht) seines Beurteilungsschemas angegeben wurden. Es soll nun untersucht werden, inwieweit unsere Ergebnisse diese These stützen. In der folgenden Tabelle ist für jeden Patienten der Tag nach Behandlungsbeginn vermerkt, an dem erstmalig eine eindeutige Besserung zu diagnostizieren war; außerdem ist der Tag angegeben, an dem zum ersten Mal nach Behandlungsbeginn die somatisch-neuroleptische Schwelle erreicht oder überschritten wurde:

Pvp	erste eindeutige Besserung (Behandlungstag)	erste beobachtete Schriftveränderung nach HAASE (Behandlungstag)
1	4.	2.
2	2.	3.
3	2.	2.
4	keine Besserung	1.
5	6.	3.
6	3.	9.
7	3.	7.
8	keine Besserung	2.
9	18.	1.

Aus dieser Zusammenstellung folgt, daß alle Patienten unserer Stichprobe die neuroleptische Schwelle im somatischen Bereich überschritten haben, also auch diejenigen, bei denen keine wesentlichen Schriftveränderungen auftraten und diejenigen, die eine Tendenz zur

Schriftvergrößerung erkennen ließen. Bei den beiden letztgenannten Gruppen von Patienten traten erkennbare Schriftveränderungen im Sinne HAASEs nur kurzzeitig auf (1 bis 3 Tage lang) und gingen nicht über die Stufe 1 hinaus. Der Zeitpunkt der ersten beobachtbaren Schriftveränderung lag bei den beiden Patienten, die keine wesentliche Schriftveränderung zeigten, am 7. (PVp 7) und am 9. (PVp 6) Behandlungstag. Alle übrigen Patienten, auch diejenigen mit Schriftvergrößerung, erreichten oder überschritten schon innerhalb der ersten drei Behandlungstage die somatisch-neuroleptische Schwelle.

HAASEs These vom Überschreiten der neuroleptischen Schwelle als *conditio sine qua non* für einen Therapieerfolg konnte nur an sieben von neun Patienten der untersuchten Gruppe geprüft werden. Zwei Patienten, nämlich PVp 4 und PVp 8, erfüllten die Kriterien nicht, da bei ihnen weder eine dauernde noch vorübergehende Besserung nach Medikamentengabe zu beobachten war.

Die Werte der sieben verbleibenden Patienten wurden in ein Koordinatensystem eingetragen (Abb.3), das den zeitlichen Zusammenhang zweier Ereignisse veranschaulicht. Ereignis A (in vertikaler Richtung abgetragen) gibt den ersten Tag eindeutiger Besserung nach Behandlungsbeginn an. Ereignis B (horizontal abgetragen) stellt den ersten Tag nach Behandlungsbeginn dar, an dem nach HAASEs Kriterien die somatisch-neuroleptische Schwelle erreicht oder überschritten wurde. Den für die einzelnen Patienten repräsentativen Punkten im Koordinatensystem sind Pfeile angehängt, die etwas über die Gesamttendenz der Schriftveränderung während der beobachteten Zeit aussagen. Durch eine um 45° ansteigende Gerade G läßt sich das Feld in zwei Abschnitte einteilen: Patienten, die oberhalb der Geraden G eingetragen sind, erreichen die

neuroleptische Schwelle vor dem ersten Sichtbarwerden eines Therapieerfolges, bestätigen also HAASEs Hypothese. Hingegen treten bei allen Patienten, die unterhalb der Teilungsgeraden liegen, die neuroleptischen Schriftveränderungen im Sinne HAASEs erst nach dem Einsetzen der Besserung auf. Diese Patienten stehen also nicht mit HAASEs Hypothese in Einklang. Schließlich kann es noch Patienten geben, bei denen beide Ereignisse (Schriftveränderung und Besserung) am gleichen Tag beobachtet wurden, deren Punkte also auf der Geraden liegen. Mit zunehmender Entfernung der Einzelpunkte von der Geraden G wächst die zeitliche Diskrepanz zwischen den beiden genannten Ereignissen.

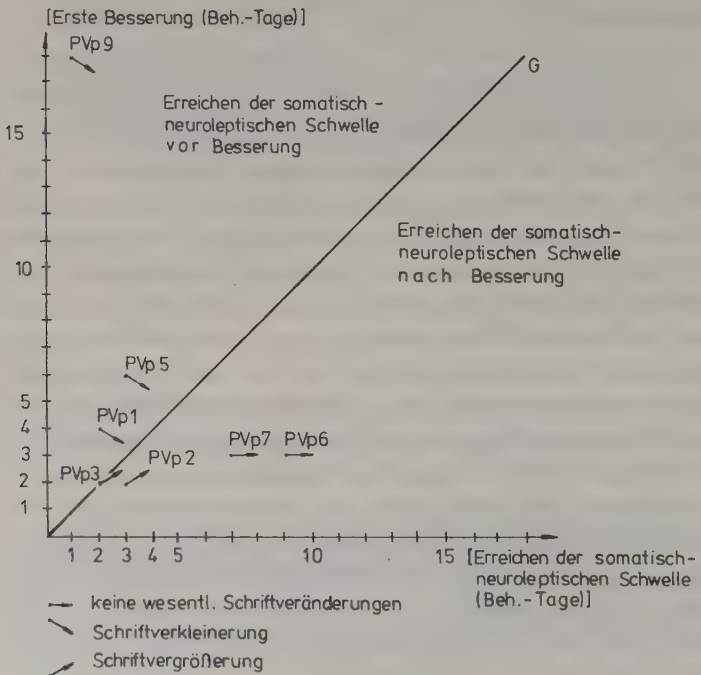


Abb. 3 Zusammenhang zwischen Erreichen der somatisch-neuroleptischen Schwelle und Besserungseintritt

Die Auswertung der in Abb. 3 dargestellten Zusammenhänge führt zu folgenden Ergebnissen:

- I. Drei Patienten (PVpn 1, 5, 9) erreichen, wie HAASE es fordert, die neuroleptische Schwelle, bevor erste Anzeichen einer eindeutigen Besserung sichtbar werden.
- II. Bei drei Patienten (PVpn 2, 6, 7) ist bereits eine Besserung zu verzeichnen, bevor die neuroleptische Schwelle erreicht ist.
- III. Bei PVp 3 werden Schriftveränderung und Besserung am gleichen Tag beobachtet.
- IV. Die unter I. aufgeführten Patienten, bei denen die neuroleptische Schwelle vor dem Therapieerfolg erreicht wurde, zeigen alle in der Gesamttendenz ihrer Schriftveränderung eine Verkleinerung.

5. Die Auswertung der Schriftproben durch Messung

Die im vorausgegangenen Teil der Arbeit dargestellte Methode HAASEs zur Auswertung von Schriftproben schien in zweifacher Hinsicht ergänzungsbedürftig: Erstens gestattet es dieses Verfahren nicht, Schriftvergrößerungen, wie sie bei einem Teil der Patienten beobachtet werden konnten, zu berücksichtigen. Inwieweit Tendenzen zur Vergrößerung der Schrift unter Einfluß von Psychopharmaka jedoch bedeutsam sein können, soll später diskutiert werden. Zweitens erlaubt HAASEs Methode keine objektiven Angaben über die Gesamttendenz von Schriftveränderungen eines Patienten, sondern gestattet lediglich eine subjektive Kategorisierung in "keine", "leichte", "mittlere", "schwere" Schriftveränderungen. Gerade aber die exakte Erfassung der Gesamttendenz der Schriftveränderungen über den beobachteten Zeitraum hin-

weg ist nicht nur zur Beurteilung der neuroleptischen Potenz des Medikamentes oder der Disposition des Patienten bezüglich pharmakogener hypokinetischer Reaktionen von Bedeutung, sondern vielleicht auch, wie am Ende des vorigen Abschnittes angedeutet wurde, im Hinblick auf HAASEs Satz vom Überschreiten der neuroleptischen Schwelle als *conditio sine qua non* für einen Behandlungserfolg: Nur die Patienten bestätigen die Hypothese HAASEs, die eine anhaltende Tendenz zur Schriftverkleinerung zeigen.

Beides nun, Miterfassen der Schriftvergrößerung und objektiv-quantitative Beurteilung der Gesamttendenz von Schriftveränderungen, setzt eine metrische Verarbeitung der Schriftproben voraus. Dabei müssen nicht-metrische Kriterien, wie HAASE sie verwendet (z.B. Steifheit, Rechtsläufigkeit usw.) unberücksichtigt bleiben.

a) Methode

Aus der Vielzahl der Möglichkeiten, Schriftproben zu vermessen, wurde ein planimetrisches Verfahren gewählt, bei dem das Produkt aus der Länge der letzten Zeile und der Höhe der ganzen Schriftprobe, gemessen an ihrem linken Rand, als Annäherungsmaß für die "beschriebene Fläche" diente (Beispiel Anhang Seite 83). Da der rechte Rand des Schriftbildes aufgrund der unterschiedlichen Zeilenlängen einen unregelmäßigen Verlauf nimmt, ist die so bestimmte Fläche zwar nicht mit der in Wirklichkeit beschriebenen Fläche identisch, kann jedoch als ein repräsentatives Maß für diese angesehen werden. Ein nichtplanimetrisches Verfahren hätte z.B. darin bestehen können, die Summe der Längen aller Zeilen für jede Schriftprobe zu bestimmen. Da sich jedoch die unter

Einfluß der Neuroleptika ausbildende Mikrographie nicht nur in einer Verkürzung der Zeilen äußert, sondern auch Zeilenabstand und Buchstabenhöhe geringer werden und dadurch die Höhe der gesamten beschriebenen Fläche abnimmt, schien ein planimetrisches Verfahren das geeignetere zu sein.

Die Länge der letzten Zeile als Basis für die Bestimmung der Schriftfläche wurde aus folgendem Grunde gewählt: Die unter Medikamenteneinwirkung zu beobachtende Schriftveränderung nimmt im Laufe des Schreibvorganges zu. Während die ersten Zeilen vielfach noch flüssig und ohne nennenswerte Verkleinerung geschrieben werden, treten die hypokinetischen Schreibstörungen gegen Ende der Schriftprobe immer deutlicher zutage, so daß das ganze Schriftbild unter Umständen einem auf der kürzeren Seite stehenden Trapez gleicht. Dieses Merkmal wurde auch von HAASE beschrieben (32, Seite 115) und als Kriterium für neuroleptische Schriftveränderungen betrachtet.

Für die Messung der Länge der letzten Zeile wurde zuerst der am weitesten rechts und der am weitesten links liegende Punkt der Zeile aufgesucht. Die kürzeste Verbindung zwischen beiden Punkten diente als Maß für die Zeilenlänge. Entsprechend wurde die Höhe der Schriftprobe bestimmt, indem die kürzeste Verbindung zwischen dem am weitesten oben und dem am weitesten unten liegenden Punkt am linken Rand der Probe gemessen wurde. Dabei wurde eine Meßgenauigkeit von 1 mm eingehalten. Aus der Multiplikation beider so gewonnenen Maße wurde die Schriftfläche ermittelt, wobei der errechnete Wert auf 1 cm^2 genau auf- oder abgerundet wurde.

Es wurde bereits erwähnt, aus welchen Gründen es nicht möglich war, über den beobachteten Zeitraum hinweg von

jedem Patienten ohne Unterbrechung täglich eine Schriftprobe zu erhalten. Da nun die später anzuwendenden statistischen Verfahren eine Kontinuität der Daten voraussetzen, war es erforderlich, die fehlenden Werte zu ergänzen. Dabei wurde folgender Weg beschritten: Für einen in der Zeitreihe fehlenden Meßwert wurde das arithmetische Mittel der vier benachbarten Werte eingesetzt. Fehlte von den vier benachbarten Werten einer, so wurden nur die beiden Nachbarnwerte benutzt. Beim Fehlen zweier aufeinanderfolgender Werte wurde der zeitlich früherliegende aus den beiden vorausgehenden und dem zeitlich folgenden bekannten Anschlußwert ermittelt. Der zeitlich später liegende Wert eines fehlenden Paares wurde in entsprechender Weise bestimmt.

Die Schriftproben der Kontrollgruppe wurden nach den gleichen Richtlinien behandelt wie die der Experimentalgruppe. Dabei ist jedoch erwähnenswert, daß bei den statistischen Prüfverfahren die ersten beiden Schriftproben der Teilnehmer der Kontrollgruppe wie die Leerproben der Experimentalgruppe benutzt wurden.

b) Ergebnisse

Die mit der beschriebenen Methode gewonnenen Ergebnisse sind im Anhang tabellarisch und graphisch dargestellt (Anhang Seite 84 - 98).

6. Die statistische Verarbeitung der Meßergebnisse

Um zu zeigen, wie lohnend die planimetrische Erfassung der Schriftproben für die Untersuchung neuroleptischer Hypokinese ist, wird der vorliegende Abschnitt besonders ausführlich dargestellt. Dabei wird das Ziel verfolgt, für die folgenden Fragen eine möglichst exakte mathematische Beschreibung der Ergebnisse zu finden:

- I. Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe in Ausmaß und Ablauf der Schriftveränderungen.
- II. Variabilität der Schrift in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Schriftgröße einer Vp.
- III. Unterschiedliche hypokinetische Reaktionsbereitschaft der Teilnehmer der Experimentalgruppe auf das Pharmakon.
- IV. Analyse des zeitlichen Verlaufs der sich unter Einfluß des Pharmakons ausbildenden Hypokinese.

a) Mittelwerte und Streuungen (43,46)

Um einen Überblick über die Meßergebnisse zu erhalten, soll nun als erstes versucht werden, anhand graphischer Darstellungen von Mittelwerten, Mittelwertskurven und Streuungen Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe aufzuzeigen. Im Anschluß daran sollen mit Hilfe statistischer Prüfverfahren diese Unterschiede gesichert und näher charakterisiert werden.

Für die Bestimmung des arithmetischen Mittels M_x wird die Summe der einzelnen Meßwerte $\sum_{i=1}^N x_i$ durch den Stichprobenumfang (N) dividiert:

$$M_x = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$$

Unter Berücksichtigung aller Daten der Experimentalgruppe mit Ausnahme der Leerproben ergibt sich danach eine mitt-

lere Schriftfläche von

$$M_x = \frac{18387}{252} = 73 \text{ cm}^2.$$

In der Kontrollgruppe ohne Berücksichtigung der beiden von jedem Patienten zuerst angefertigten Proben (entsprechend den Leerproben der Experimentalgruppe) lag der Wert bei

$$M_x = \frac{23804}{252} = 94 \text{ cm}^2.$$

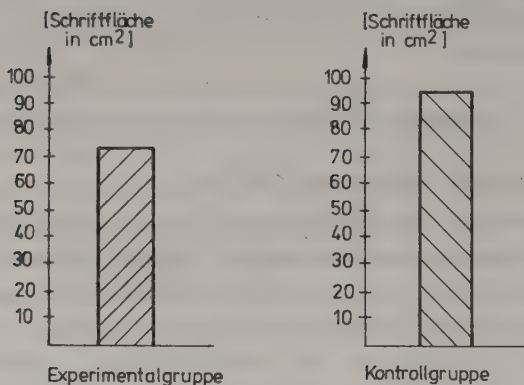


Abb. 4 Mittelwerte der Schriftflächen in Experimental- und Kontrollgruppe

Es ist also zu erkennen (Abb. 4), daß die Vpn der Experimentalgruppe durchschnittlich kleiner schreiben als die Vpn der Kontrollgruppe.

Als nächstes werden getrennt für Experimental- und Kontrollgruppe die Kurven der täglichen Mittelwerte dargestellt (Abb. 5). Die Leerproben sind in diesem

Fall mit eingezeichnet (L_1 und L_2).

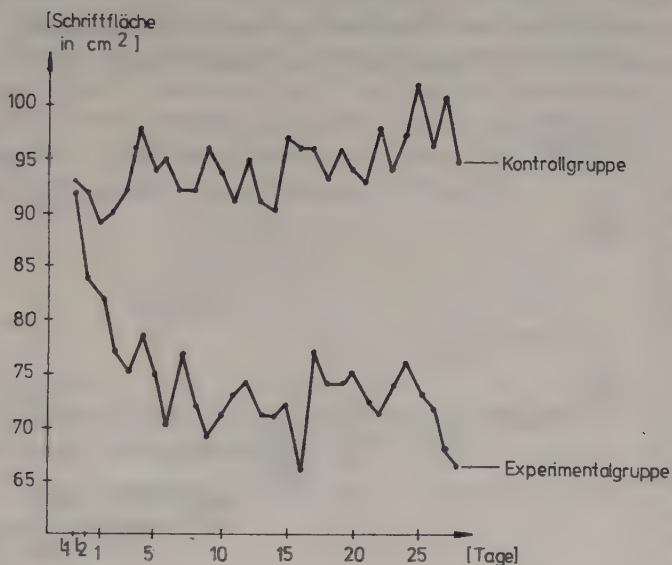


Abb. 5 Kurven der täglichen Mittelwerte der Schriftflächen

Ausgehend von einem gemeinsamen Niveau entwickeln sich die Kurven auseinander. Während die Kurve der Kontrollgruppe den Ausgangsbereich im wesentlichen nicht verläßt und allenfalls eine leichte Tendenz zur Schriftvergrößerung zeigt, sinken die Schriftflächenwerte bei der Experimentalgruppe innerhalb der ersten beiden Wochen deutlich ab, um danach annähernd die erreichte Schriftverkleinerung beizubehalten.

In der folgenden Abbildung (Abb.6) ist der Größe nach geordnet die mittlere Schriftfläche für jede Vp eingetragen. Experimental- und Kontrollgruppe wurden zu Vergleichszwecken wiederum getrennt dargestellt. Die beiden ersten Schriftproben jeder Vp (Leerproben) gingen nicht in diese Mittelwertberechnung ein.

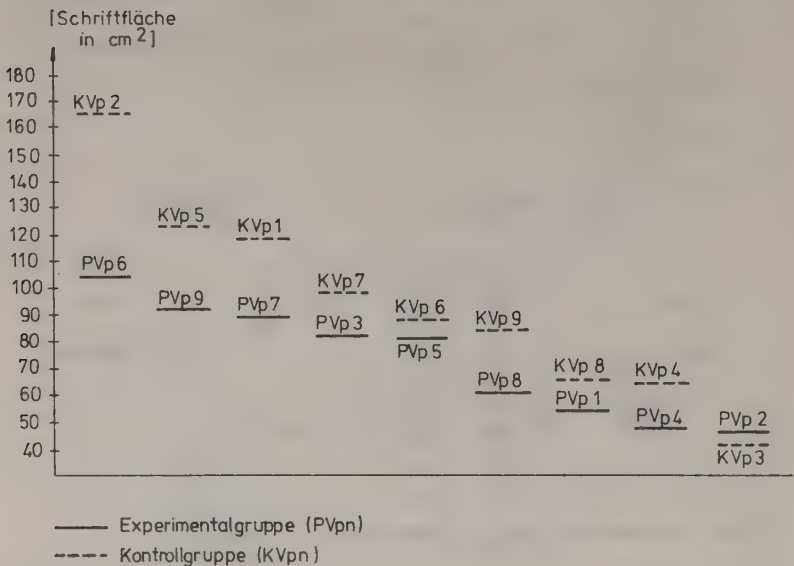


Abb.6 Mittelwerte der Schriftflächen der einzelnen Vpn (nach Größe geordnet)

Wie nach den bisherigen Ergebnissen erwartet werden konnte, liegen die Mittelwerte der Vpn der Kontrollgruppe durchweg höher als die der Experimentalgruppe. Es fällt jedoch auf, daß dieser Unterschied besonders bei großer Schrift hervortritt, während sich im Bereich der niedrigen Mittelwerte die beiden Gruppen

kaum noch unterscheiden. Auf die Bedeutung dieser Beobachtung wird weiter unten noch eingegangen.

Neben Mittelwertsberechnungen kann auch die Art der Verteilung der einzelnen Meßergebnisse um den Mittelwert wichtige Hinweise auf Gruppenunterschiede liefern. Eines der gebräuchlichsten Maße zur Charakterisierung dieser "Streuung" ist die Standardabweichung s . Sie gibt einen Bereich um den Mittelwert an ($M_x \pm s$), in dem 68 % aller Meßergebnisse liegen. Für die Standardabweichung gilt die allgemeine Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - M_x)^2}{N - 1}}$$

Die Bezeichnung der einzelnen Größen in der Formel wurde schon vorher erläutert.

Für die Experimentalgruppe ergibt die Rechnung eine Standardabweichung von

$$s_E = 22,3 \text{ cm}^2$$

In der Kontrollgruppe fand sich ein Wert von

$$s_K = 37,1 \text{ cm}^2.$$

Die Leerproben der Experimentalgruppe und die beiden ersten Schriftproben jeder Vp der Kontrollgruppe blieben bei dieser Rechnung unberücksichtigt.

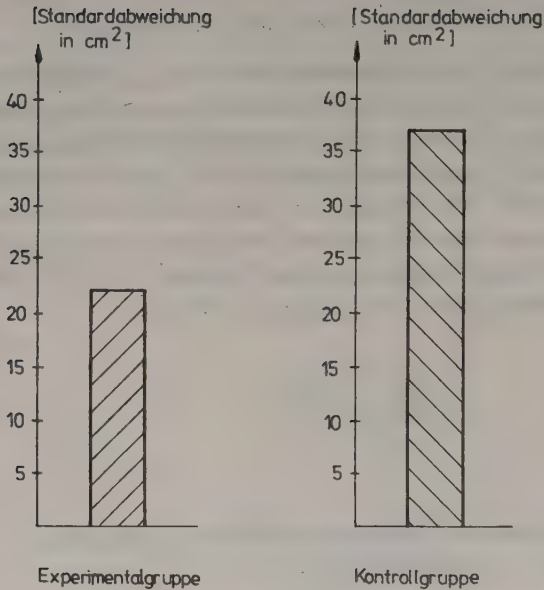


Abb.7 Standardabweichung in Experimental- und Kontrollgruppe

Es kann also festgestellt werden (Abb.7), daß sich im vorliegenden Fall die Standardabweichungen ähnlich verhalten wie die Mittelwerte: Die Experimentalgruppe, für die ein niedrigerer Mittelwert gefunden wurde als für die Kontrollgruppe, zeigt auch die geringere Standardabweichung.

Diese Beobachtung wird weitgehend bestätigt, wenn die täglichen Standardabweichungen beider Gruppen gegenübergestellt werden (Abb.8): Hier wird ebenfalls ein deutlicher Niveauunterschied beider Gruppen sichtbar.

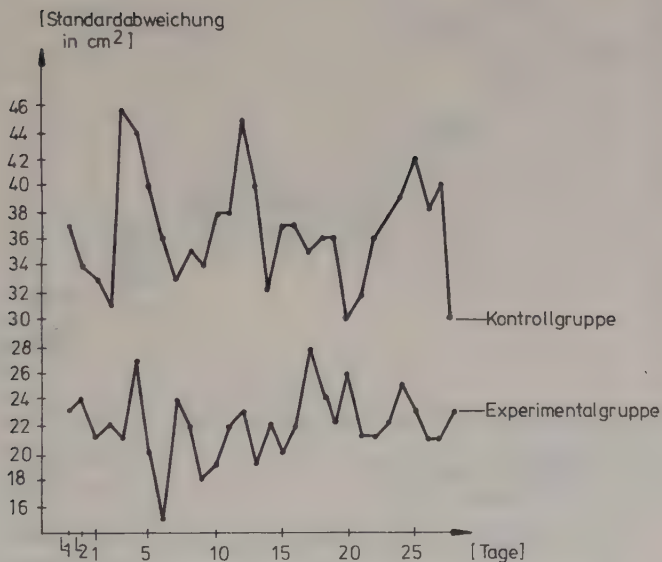


Abb. 8. Tägliche Standardabweichungen in Experimental- und Kontrollgruppe

Auch bei der Abbildung der Standardabweichungen für jede Vp (Abb. 9) wird die Ähnlichkeit mit der entsprechenden Darstellung der Mittelwerte (Abb. 6) sichtbar:

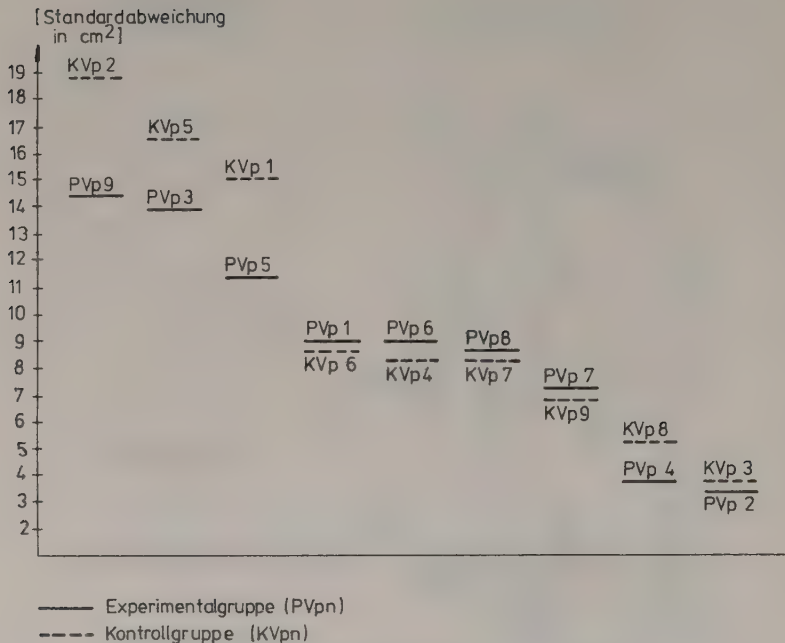


Abb. 9 Standardabweichungen der Schriftflächen der einzelnen Vpn
(nach Größe geordnet)

Wie bisher deutlich wurde, scheint eine Beziehung zwischen Mittelwerten und Standardabweichungen bei den Schriftproben zu bestehen. Dazu soll in der folgenden Abb.10 für alle untersuchten Vpn der Zusammenhang dieser beiden Variablen dargestellt werden:

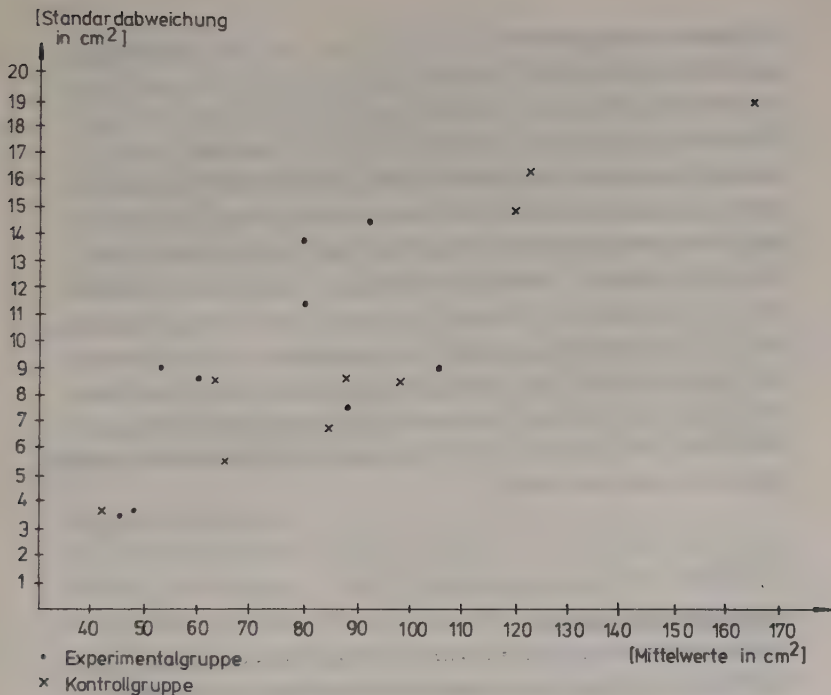


Abb. 10 Zusammenhang zwischen Standardabweichungen und Mittelwerten der einzelnen Vpn

Es fällt auf, daß die Punkte nicht zufällig im Koordinatensystem verteilt sind, sondern daß sich aus ihrer Anordnung der schon erwähnte Zusammenhang zwischen Mittelwerten und Standardabweichungen ablesen läßt.

Ein solcher Zusammenhang läßt sich statistisch durch Berechnung und Signifikanzprüfung eines Korrelationskoeffizienten r sichern. Die Berechnung (56, Seite 202-213; Rangkorrelation nach SPEARMAN) ergibt ein r_s von 0,678. Dieser Wert entspricht einer Zufallswahrscheinlichkeit von weniger als 1 %.

Allgemein ausgedrückt besagt dies, daß die Größenvariation kleinerer Schrift geringer als die größerer Schrift ist. Diese Feststellung ist von besonderem Interesse, wenn man den Einfluß von Pharmaka auf die Schrift untersuchen will. Denn je mehr ihr Variabilitätsmaß eingeschränkt ist, wie dies für durchschnittlich kleinere Schrift zutrifft, um so geringer wird die Möglichkeit, eine pharmakogene Schriftverkleinerung nachzuweisen. Dieses bedeutet nicht nur, daß Vpn, die von vornherein sehr klein schreiben, für Untersuchungen dieser Art schlecht geeignet sind, sondern auch, daß die unter Medikamenteneinwirkung kleiner werdende Schrift in immer geringerem Maße die Pharmakodynamik widerspiegelt.

b) t-Test

Experimentalgruppe:

In der statistischen Auswertung der Untersuchung wurde zunächst die Hypothese geprüft, daß das verwendete Medikament bei unserer Experimentalgruppe zu einer nicht durch Zufall zu erklärenden Schriftverkleinerung führt.

Hierzu war es notwendig, bei allen Patienten der Gruppe Schriftproben, die ohne Medikamenteneinwirkung entstanden waren, mit solchen zu vergleichen, die während der Behandlung mit "Bayer 1496" gewonnen wurden. Dazu wurde bei jedem Patienten der Mittelwert aus den beiden letzten Leerproben vor Behandlungsbeginn gebildet und mit den Mittelwerten zweier Schriftproben, die unter Medikamenteneinwirkung entstanden waren, verglichen. Diese beiden Schriftproben wurden nach einem Zufallsverfahren (Los) aus der Gesamtheit aller unter Medikamenteneinwirkung entstandenen Schriftproben ermittelt. Um zu entscheiden, ob zwischen diesen Mittelwerten in der Experi-

mentalgruppe ein signifikanter Unterschied besteht, wurde als statistisches Prüfverfahren der t-Test gegen Null für unklassifizierte Daten verwendet (46).

Wie aus Anhang Seite 99 hervorgeht, ergibt sich ein t von 3,804; bei acht Freiheitsgraden entspricht dieser Wert einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 %.

Damit ist statistisch gesichert, daß in der Experimentalgruppe im Verlauf der Behandlung mit "Bayer 1496" eine nicht durch Zufall erklärbare Schriftflächenänderung, im vorliegenden Fall Schriftverkleinerung, eingetreten ist.

Kontrollgruppe:

In entsprechender Weise wurden die Daten der Kontrollgruppe untersucht. Auch hierbei wurden die ersten beiden zuerst angefertigten Schriftproben mit zwei weiteren durch Los bestimmten Schriftproben der folgenden 28 Tage verglichen. Dabei wurde ein t-Wert von 0,129 ermittelt. Unter Berücksichtigung von wiederum acht Freiheitsgraden ist dieser Wert nicht signifikant (siehe Anhang Seite 99).

Im Gegensatz zur Experimentalgruppe konnte in der Kontrollgruppe durch dieses Verfahren also keine Schriftveränderung nachgewiesen werden.

Experimentalgruppe gegen Kontrollgruppe:

Aus der Tatsache, daß sich in der Experimentalgruppe ein signifikanter t-Wert ergibt, während der t-Wert der Kontrollgruppe nicht signifikant ist, läßt sich noch nicht ableiten, daß zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht, z.B. wäre es bei relativ geringen Unterschieden zwischen beiden t-Werten denkbar, daß der eine t-Wert unterhalb, der andere

oberhalb der Signifikanzgrenze liegt, während sich die beiden Werte möglicherweise nur zufällig unterscheiden. Um festzustellen, ob sich die beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, muß eine Unterschiedsprüfung durchgeführt werden. Hierzu wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet (siehe Anhang Seite 99). Mit diesem Verfahren wurde geprüft, ob die Unterschiede zwischen den Leerproben und den Losproben in der Experimentalgruppe signifikant größer sind als in der Kontrollgruppe (43).

Der ermittelte t-Wert von 2,856 zeigt bei 16 Freiheitsgraden einen am 2 %-Niveau signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Das bedeutet also, daß die Schriftveränderungen in der Experimentalgruppe signifikant stärker sind als in der Kontrollgruppe.

c) Trenduntersuchung (43, Seite 147 ff, 47, Seite 121-333)

Da in der voraufgegangenen Untersuchung nur vier Schriftproben jeder Vp berücksichtigt wurden und dabei, besonders auch wegen der großen Variabilität der Schriftproben von Tag zu Tag, mit Stichprobenfehlern gerechnet werden muß, entsprechen diese Ergebnisse lediglich groben Annäherungen und lassen nur Aussagen über Gruppenunterschiede zu.

Darüberhinaus ist es jedoch erforderlich, den zeitlichen Verlauf der in der Änderung der Schriftflächen ablesbaren hypokinetischen Reaktion sowohl bei den einzelnen Vpn als auch vergleichend zwischen den beiden Gruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) genauer - wenn möglich quantitativ - zu untersuchen. Dabei sollen alle von einer Vp bzw. der Gruppe gewonnenen Daten gleichwertig berücksichtig

sichtigt werden.

Aus den Meßergebnissen der einzelnen Vpn und ihrer Abbildung in einem Koordinatensystem (siehe Anhang Seite 84-98) ist zu erkennen, daß die Werte anscheinend nicht zufällig streuen, sondern einer Tendenz folgend im Verlauf der Behandlungszeit zunehmend entweder kleiner oder größer werden oder aber gleich bleiben, in jedem Fall aber einem bestimmten Trend unterliegen.

In der ersten Annäherung wollen wir die Gesamttendenz (als linearen Trend) der Schriftveränderungen über die 28-tägige Beobachtungszeit bei jeder Vp ermitteln. Zur Bestimmung dieses Trends wird die Formel einer Geraden (Regressionsgerade) gesucht, deren Abbildung die in ein Koordinatensystem eingetragenen Meßergebnisse am besten repräsentiert (Beispiel siehe Abb.11).

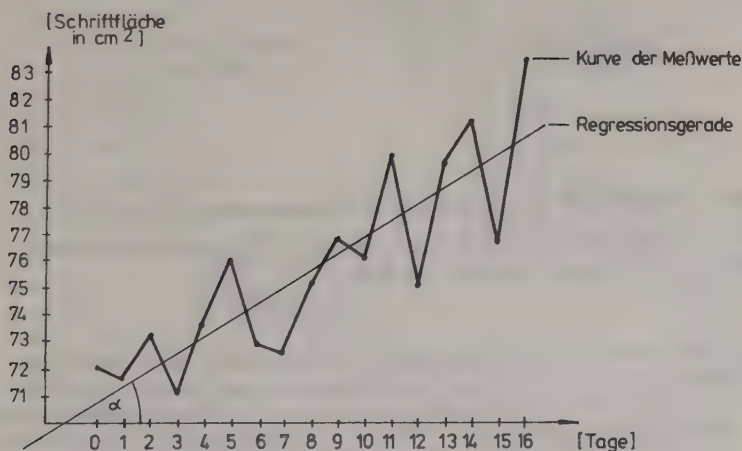


Abb.11 Beispiel für den Verlauf einer Regressionsgeraden

Die Steigung dieser Geraden wird als Regressionskoeffizient bezeichnet und gibt den tg des Winkels α an, den die Gerade mit der x-Achse bildet *). Außerdem aber kann der Regressionskoeffizient auch als Differentialquotient $\frac{ds}{dt}$ (s = Schriftfläche in cm^2 , t = Zeit in Tagen) interpretiert werden und ist damit gleich der durchschnittlichen Schriftflächenänderung pro Tag in cm^2 . Diesem Wert kommt insofern eine besondere Bedeutung zu, als er als Maß für die Stärke der in der Schrift unter dem Einfluß von Neuroleptika sichtbar werdenden Hypokinese gelten kann.

Die Berechnung des Regressionskoeffizienten b erfolgt nach der "Methode der kleinsten Quadrate". Für eine Regression von "t auf s" (t-Wert bekannt, s-Wert gesucht) gilt die Formel:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^N t_i \cdot s_i - \frac{\sum_{i=1}^N t_i \cdot \sum_{i=1}^N s_i}{N}}{\sum_{i=1}^N t_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^N t_i)^2}{N}}$$

Dabei entspricht t_i den Untersuchungstagen 1 bis N ($N = 28$) und s_i (s_1 bis s_{28}) den an den entsprechenden Tagen gemessenen Schriftflächen.

*) Dabei ist jedoch folgendes zu beachten: Die Orte der Meßergebnisse im Koordinatensystem und damit der Verlauf der Geraden hängen von den auf Ordinate und Abszisse abgetragenen Maßstäben ab. Der sich aus dem Regressionskoeffizienten ableitende Winkel α gilt nur für ein Koordinatensystem, bei dem die bei der Berechnung des Koeffizienten benutzten Einheiten (hier "Tage" und " cm^2 ") maßstabs g l e i c h (z.B. jeweils 1 cm) auf den Achsen abgetragen werden.

Ergebnisse

Zunächst wurde für jede Vp der Experimental- und der Kontrollgruppe für die gesamte Untersuchungszeit von 28 Tagen der Regressionskoeffizient bestimmt, was der durchschnittlichen täglichen Schriftflächenänderung der jeweiligen Vp entspricht. Diese Werte sind in folgenden Tabellen aufgeführt und in Abb.12 nach ihrer Größe geordnet dargestellt.

Experimentalgruppe

PVp	1	2	3	4	5	6	7	8	9
b $\left[\frac{\text{cm}^2}{\text{Tag}} \right]$	-0,8	+0,0	+1,4	-0,4	-1,1	-0,1	-0,3	-0,4	-0,3

Kontrollgruppe

KVp	1	2	3	4	5	6	7	8	9
b $\left[\frac{\text{cm}^2}{\text{Tag}} \right]$	+0,8	-1,1	-0,2	+0,2	+1,3	+0,4	-0,2	+0,2	+0,5

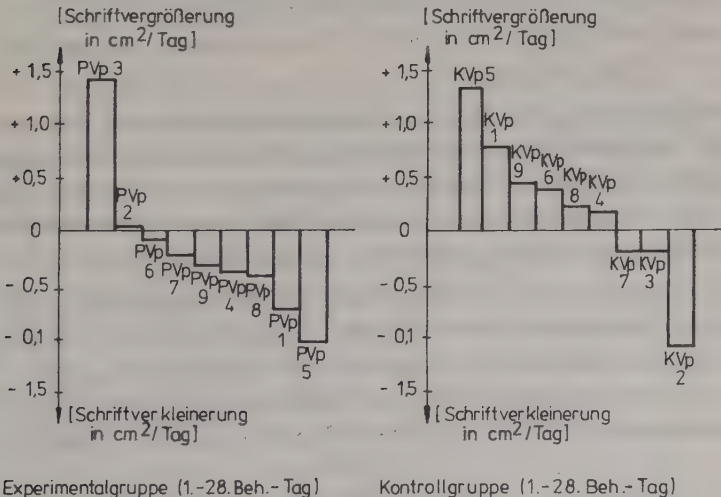


Abb. 12 Durchschnittliche tägliche Schriftflächenänderung (Regressionskoeffizient) aller Vpn (nach Größe geordnet)

Es ist zu erkennen, daß es bei sieben der neun Teilnehmer der Experimentalgruppe zu einer Schriftverkleinerung kommt. Die Werte der durchschnittlichen Schriftflächenabnahmen pro Tag liegen zwischen $0,1 \text{ cm}^2$ und 1 cm^2 . Ein Patient zeigt keine nennenswerte Veränderung seiner Schrift, während ein weiterer mit einer deutlichen Schriftvergrößerung reagiert ($+1,4 \text{ cm}^2/\text{Tag}$). Demgegenüber finden sich in der Kontrollgruppe sechs Vpn mit einer Tendenz zur Schriftvergrößerung ($+0,2$ bis $+1,3 \text{ cm}^2/\text{Tag}$). Drei Vpn dieser Gruppe lassen eine Verkleinerung der Schrift erkennen ($-0,2$ bis $-1,1 \text{ cm}^2/\text{Tag}$), wobei KVp 2 sogar die stärkste in der Experimentalgruppe beobachtete Schriftverkleinerung erreicht ($-1,1 \text{ cm}^2/\text{Tag}$). Außerdem fällt auf, daß die maximale Schriftvergrößerung nicht etwa in der Kontrollgruppe liegt, sondern in der Experimentalgruppe (PVp 3 mit $+1,4 \text{ cm}^2/\text{Tag}$).

Der Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe wurde mit dem MANN-WHITNEY U-Test auf Signifikanz geprüft (56, Seite 116-127), wobei sich ein U von 20 ergab, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % entspricht.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß es in der Experimentalgruppe vorwiegend zu Schriftverkleinerung kommt, während in der Kontrollgruppe eher eine Tendenz zu Schriftvergrößerung besteht. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant.

Zur Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang zwischen extrapyramidalmotorischer Hypokinese und Therapieerfolg sollen nun für die Vpn der Experimentalgruppe die durchschnittlichen Schriftflächenänderungen mit dem beobachteten Therapieerfolg verglichen werden (Abb.13):

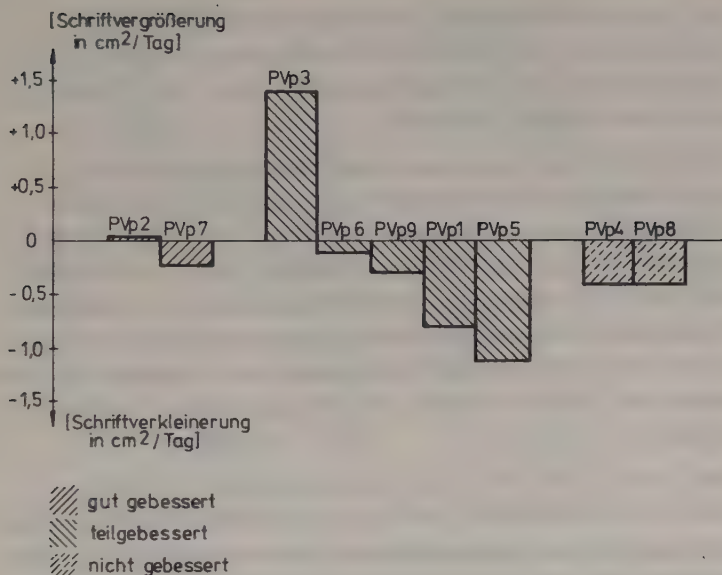


Abb. 13 Zusammenhang zwischen Schriftveränderung und Therapieerfolg

Aus der Abbildung geht hervor, daß nicht bei allen Patienten, bei denen eine Schriftverkleinerung zu verzeichnen war, auch ein Therapieerfolg eintrat: Einer dieser Patienten fiel in die Kategorie "gut gebessert", vier Patienten waren "teilgebessert" und bei zwei Patienten konnte keine Besserung festgestellt werden. Der Patient mit gleichbleibender Schrift wurde als "gut gebessert" eingestuft, während der Patient mit deutlicher Schriftvergrößerung als "teilgebessert" zu bezeichnen war. Diese Ergebnisse lassen also keinen Zusammenhang zwischen extrapyramidalmotorischer Hypokinese und Therapieerfolg erkennen. Insbesondere kann die Ansicht HAASEs nicht bestätigt werden, daß eine in

der Schrift erkennbare hypokinetische Reaktion als Voraussetzung für einen therapeutischen Effekt angesehen werden muß: Beide Patienten ohne Schriftverkleinerung waren gebessert.

Im vorigen Abschnitt wurde der durchschnittliche Trend der Schriftflächenänderung über die gesamte Untersuchungszeit bestimmt. Dazu war es erforderlich, den Regressionskoeffizienten zu ermitteln. Es ergibt sich nun die Frage, ob die Meßergebnisse in einzelnen Phasen der Untersuchungszeit systematisch von der ermittelten Regressionsgeraden abweichen. Dieses soll zunächst mit einer weiteren Trenduntersuchung geprüft werden.

Dazu wurde nach der oben beschriebenen Methode der lineare Trend für die erste und zweite Hälfte der Untersuchungszeit getrennt bestimmt. Die Regressionskoeffizienten bzw. die durchschnittlichen Schriftflächenänderungen pro Tag sind in folgender Tabelle zusammengestellt und werden anschließend in einer Graphik (Abb.14) demonstriert.

Experimentalgruppe

(Schriftflächenänderung pro Tag)

PVp	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. - 14. Beh.-Tag	-2,3	-0,2	+0,8	-0,5	-1,1	-1,1	+0,1	-1,1	-0,4
15. - 28. Beh.-Tag	+0,1	-0,5	+0,6	-0,5	-1,2	+0,0	-0,7	+0,9	-0,7

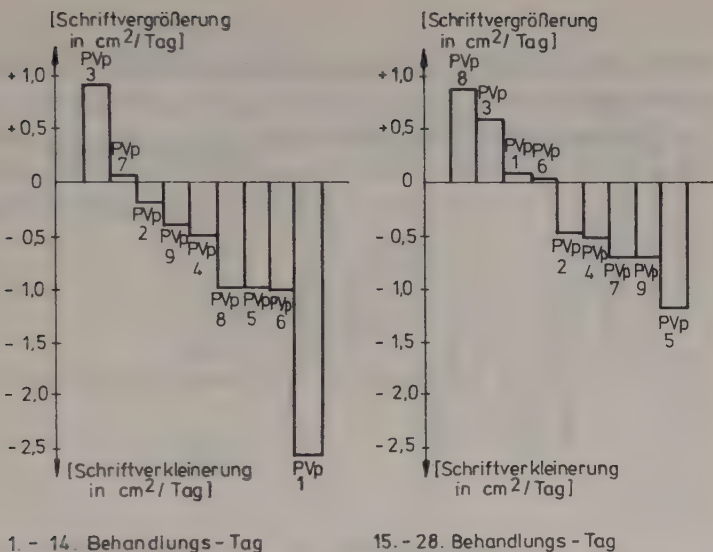


Abb. 14 Durchschnittliche tägliche Schriftflächenänderung (Regressionskoeffizient) der 1. und 2. Beobachtungshälfte der Teilnehmer der Experimentalgruppe

Es fällt auf, daß es in der ersten Hälfte der Beobachtungszeit zu einer deutlich stärkeren Schriftverkleinerung kommt als in der zweiten Hälfte; die durchschnittliche Schriftverkleinerung bei allen Patienten in den ersten 14 Tagen ist etwa dreimal so groß ($-0,6 \text{ cm}^2/\text{Tag}$) wie in den letzten zwei Wochen der Beobachtungszeit ($-0,2 \text{ cm}^2/\text{Tag}$).

d) v.NEUMANN-Quotient (61, Seiten 868, 869, 893)
(mean square successive difference method)

Als erstes sollen nun die täglichen Abweichungen der Meßwerte von der Regressionsgeraden für die Durchschnittskurve der Experimentalgruppe sowie der Kontrollgruppe dargestellt werden. Man spricht von einer detrendierten oder stationären Zeitreihe; die Regressions-

gerade fällt hierbei mit der x-Achse zusammen
(siehe Abb.15).

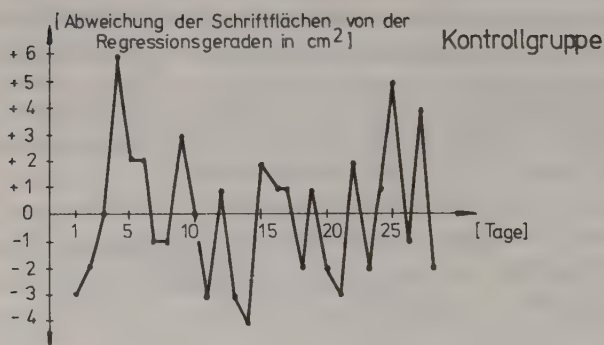
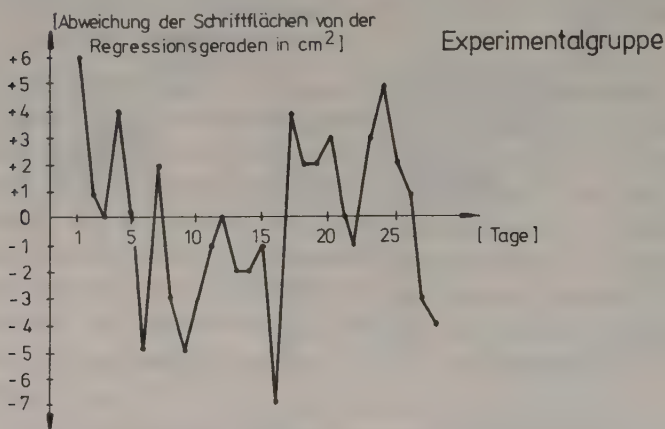


Abb. 15 Abweichung der täglichen Durchschnittswerte der Schriftflächen
von der Regressionsgeraden für alle Vpn

Es fällt auf, daß es in der Experimentalgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wo die Verteilung der Meßwerte regellos um die Regressionsgerade streut, einen Zeitabschnitt gibt, in dem die Meßwerte vorwiegend unterhalb der Geraden liegen (5. bis 16. Behandlungstag) und eine Zeitstrecke mit Werten meist oberhalb der Linie (17. bis 26. Behandlungstag).

Mit Hilfe des v. NEUMANN-Quotienten können solche zyklischen Schwankungen innerhalb einer Zeitreihe statistisch gesichert werden. Dazu wird der Quotient k gebildet aus der Varianz δ^2 der Differenzen zwischen jeweils benachbarten Werten der Reihe:

$$\delta^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2$$

und der Gesamtvarianz der Stichprobe:

$$s^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2$$

Der v. NEUMANN-Quotient ist definiert als

$$K = \frac{\delta^2}{s^2}$$

Bei gleichbleibendem s^2 nimmt k um so kleinere Werte an, je geringer die Varianz der Differenzen der Werte wird, je näher diese Werte also zusammenliegen, d.h. je glatter der Kurvenverlauf ist. Man spricht in diesem Fall von einer positiven serialen Korrelation der Werte. Der Wert von k wird als signifikant betrachtet, wenn er einen bestimmten Grenzwert unterschreitet. Es wird dann gefolgert, daß die Werte der Zeitreihe nicht zufällig verteilt sind, sondern daß jeder Wert durch seine beiden Nachbarwerte mitbestimmt ist. Wird diese Untersuchung an einer linear detrendierten Reihe durchgeführt, so ist ein signifikantes k nur dann zu erwarten, wenn zyklische Schwankungen dem linearen Trend überlagert sind.

Die detrendierten Zeitreihen aller Teilnehmer der Ex-

perimentalgruppe wurden mit dem v.NEUMANN-Quotienten untersucht. Bei sechs Patienten (PVp 1,2,3,4,5,7) mußte aufgrund eines signifikanten k auf positive seriale Korrelationen ihrer Meßwerte geschlossen werden. Für die Gruppe dieser sechs Patienten ergibt die mittlere Abweichung pro Tag von der Regressionsgeraden folgenden Kurvenverlauf (Abb.16):

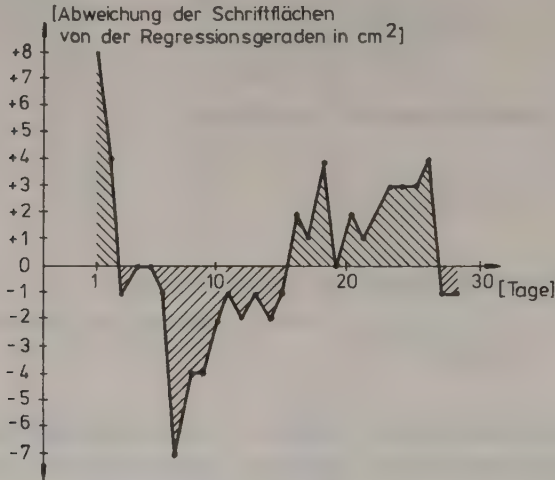


Abb.16 Abweichung der täglichen Durchschnittswerte der Schriftflächen von der Regressionsgeraden für die PVpn 1,2,3,4,5,7

Abb. 16 zeigt, daß vier Phasen im Verlauf der Kurve unterschieden werden können:

1. bis 2. Behandlungstag: Meßwerte oberhalb der Regressionsgeraden, d.h. größere Schrift, als nach Ermittlung der Regressionsgeraden zu erwarten gewesen wäre.
3. bis 15. Behandlungstag: Meßwerte unterhalb oder auf der Geraden, also kleinere Schrift, als der lineare Trend für diesen Zeitabschnitt angibt.
16. bis 26. Behandlungstag: Meßwerte oberhalb oder auf der Regressionsgeraden, folglich größere Schrift.
27. bis 28. Behandlungstag: Meßwerte unterhalb der Geraden, also relative Verkleinerung der Schrift.

e) Die Exponentialfunktion (61, Seite 848-855)

Wie lassen sich nun die im vorigen Abschnitt für sechs der neun untersuchten Patienten nachgewiesenen zyklischen Schwankungen der Meßwerte um die Regressionsgerade deuten?

Die Betrachtung der Durchschnittskurve der täglichen Schriftflächen aller Patienten (Anhang Seite 91) legt zumindest in ihrem Anfangsteil einen exponentiell abfallenden Verlauf nahe. Wird nun für eine Exponentialkurve dieses Typs die Regressionsgerade bestimmt, so ergibt sich - schematisch - das folgende Bild (Abb.17):

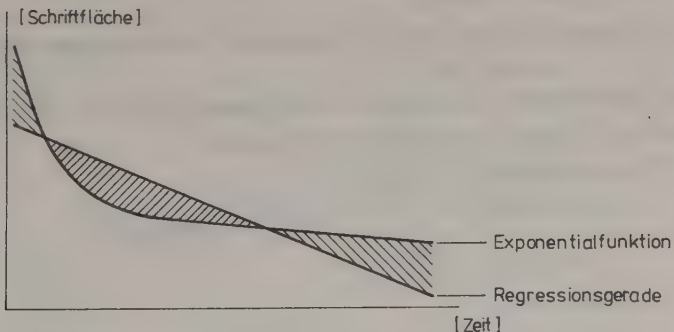


Abb. 17 Exponentialfunktion und ihre Regressionsgerade

Während einer kurzen Anfangsphase liegt die Exponentialkurve oberhalb der Geraden, um dann auf einer längeren Strecke tiefer als die Gerade abzusinken. Im weiteren Verlauf tritt eine erneute Kreuzung ein, so daß in einem dritten Abschnitt die Kurve wiederum höher liegt als die Gerade. Dieser Phasenablauf entspricht den im vorigen Abschnitt erhobenen Befunden, allerdings ohne eine Entsprechung für die dort festgestellte kurze vierte Phase zu zeigen.

Aufgrund dieser Überlegungen soll nun versucht werden, die mathematische Funktion des exponentiellen Trends aus den Daten der Durchschnittskurve aller Patienten zu ermitteln.

Dazu wurde nur die erste Hälfte der Untersuchungszeit benutzt, da in diesem Abschnitt die stärkste Dynamik der Exponentialfunktion liegt und sie in ihrem weiteren Verlauf nur noch unwesentlich von ihrer Asymptote abweicht. Außerdem wurde das arithmetische Mittel aus allen Leerproben, die die Patienten vor Behandlungsbeginn anfertigten, der Datenreihe als nullter Tag vorausgesetzt und mitberücksichtigt.

Die allgemeine Form einer Exponentialfunktion lautet:

$$y = k + ab^x$$

Nach TARO YAMANE (61, Seite 854) lassen sich die Parameter b , k und a wie folgt bestimmen:

$$b^n = \frac{s_3 - s_2}{s_2 - s_1}$$

$$nk = s_1 - \frac{s_2 - s_1}{b^n - 1}$$

$$a = (s_2 - s_1) \frac{b - 1}{(b^n - 1)(b^n - 1)}$$

Dazu wurde die zu untersuchende Zeitreihe in drei gleiche Abschnitte eingeteilt und die Summen (s_1 , s_2 , s_3) der Meßwerte für die Abschnitte getrennt bestimmt. Die Anzahl der Beobachtungen je Abschnitt wurde mit n bezeichnet.

Im vorliegenden Fall ergab sich bei $n = 5$

für den 0. bis 4. Tag: $s_1 = 401$,

für den 5. bis 9. Tag: $s_2 = 363$,

für den 10. bis 14. Tag: $s_3 = 360$.

Die Rechnung ergab für die Parameter folgende Werte:

$$b = 0,5990$$

$$k = 72$$

$$a = 18$$

Danach kann für den exponentiellen Trend für die erste Hälfte der Untersuchungszeit die Formel angegeben werden:

$$y = 72 + 18 (0,5990)^x$$

In der folgenden Abb. 18 ist zu erkennen, daß die Darstellung dieser Funktion, die im Verlauf der Untersuchung sich ändernden Meßergebnisse der Experimentalgruppe gut repräsentiert. Außerdem sind die Daten der Kontrollgruppe mit ihrem linearen Trend eingetragen.

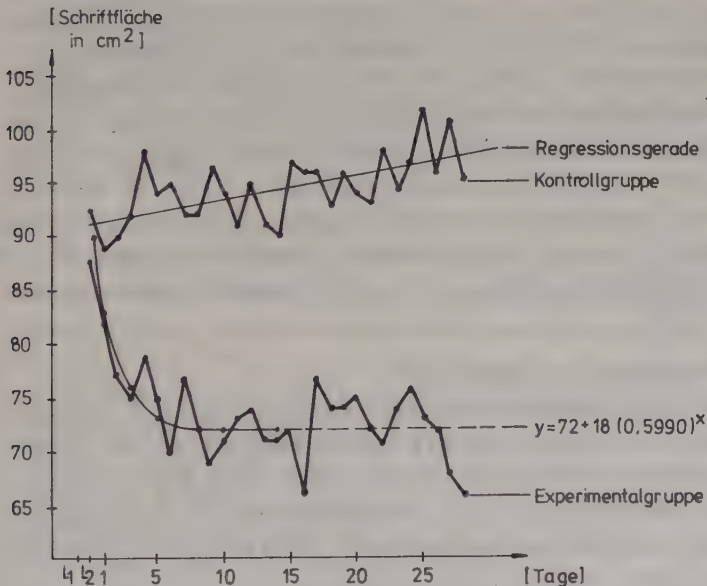


Abb.18 siehe Text

C. Diskussion

Die Frage nach der Relevanz dieser und ähnlicher Arbeiten ist nicht zuletzt eine Frage nach der bei der Untersuchung benutzten Methode. Erst unter Berücksichtigung einer ausführlichen Methodenkritik lassen sich die Ergebnisse angemessen interpretieren. Damit ist das Programm für dieses Kapitel umrissen.

1. Die Eignung der Schrift als Meßinstrument für feinmotorische Störungen

Um die Wirkung von experimentell eingeführten unabhängigen Variablen (in diesem Fall Medikament) auf relativ komplexe, kaum in ihrer Gesamtheit erfaßbare Bereiche (Feinmotorik) prüfen zu können, muß ein Indikator gefunden werden, an dem die Veränderungen des Gesamtbereichs stellvertretend abgelesen werden können. Ein solcher Indikator muß verschiedene Anforderungen erfüllen, die im folgenden dargestellt werden sollen. Ob der in dieser Untersuchung gewählte Indikator für die erwarteten feinmotorischen Veränderungen - nämlich die Schrift - diesen Anforderungen genügt, soll anschließend diskutiert werden (12).

I. Validität, Sensibilität

Die erste wichtige Forderung an einen solchen Indikator besteht darin, daß er die Veränderungen, die er messen soll, auch tatsächlich mißt (Validität). Der Indikator soll Veränderungen des interessierenden Bereichs mit einer gewissen Empfindlichkeit (Sensibilität) erfassen.

II. Reliabilität, Störanfälligkeit

Das Verfahren muß bei wiederholter Anwendung - unter der Voraussetzung, daß keine Veränderung im interessierenden Bereich stattgefunden hat - immer wieder zu den gleichen Ergebnissen führen (Test - Retest -

Reliabilität). Dabei ist zu fordern, daß der Indikator möglichst wenig auf Störvariablen anspricht, d.h. er soll keine anderen Veränderungen als die des interessierenden Bereichs anzeigen. Die Wirkung etwaiger Störvariablen muß erkannt und kompensiert werden.

III. Objektivität

Es ist zu fordern, daß ein solches Verfahren unabhängig von denjenigen, die es anwenden, immer zu den gleichen Ergebnissen führt (Versuchsleiterunabhängigkeit). Hierzu ist es notwendig, Meßverfahren zu definieren, die von jedem Versuchsleiter in derselben Weise angewendet werden.

IV. Ökonomie

Nicht zuletzt muß ein Indikator auch ökonomisch in der Anwendung sein. Er soll nach Möglichkeit geringe Anforderungen an die Versuchspersonen und an den Versuchsleiter stellen und sollte in apparativer Hinsicht möglichst unaufwendig sein.

ad I. Validität, Sensibilität

Die Mikrographie zählt zu den klassischen Symptomen der Parkinsonschen Krankheit (51). Neben Schriftverkleinerungen treten im Schriftbild auch Tremorzeichen und Steifheit auf (54). Da das durch Neuroleptika hervorgerufene pharmakogene Parkinsonsyndrom keinen Unterschied zu hypokinetisch-hypertonen Syndromen anderer Ätiologie aufweist, kann auch dabei mit entsprechenden Schriftveränderungen gerechnet werden. Sie wurden insbesondere durch HAASE und Mitarbeiter (32,44,62) nachgewiesen und näher untersucht, so daß ihre Validität für feinmotorische Veränderungen im Sinne einer Hypokinese als befriedigend angesehen werden kann.

HAASE weist wiederholt darauf hin, daß sich bei langsamer Dosissteigerung, bereits lange bevor grobmotorische Störungen

gen wie Rigor, Tremor usw. auftreten, (feinmotorische) Schriftveränderungen erkennen lassen. Er hat vorge-schlagen, anhand der Ergebnisse regelmäßig abgenommener Schriftproben die Dosis des Neuroleptikums festzusetzen, um störende grobmotorische Symptome zu vermeiden. Diese Beobachtung HAASEs charakterisiert die Schrift als hoch-sensiblen Indikator, mit dem sich sonst latente hypo-kinetische Reaktionen nachweisen lassen.

ad II. Reliabilität, Störanfälligkeit

Die Schreibfähigkeit des Menschen stellt in erster Linie eine extrapyramidalmotorische Leistung dar. Damit kann die Schrift allen Störeinflüssen unterliegen, die das extrapyramidalmotorische System treffen (50): Neben pharmakologisch-biochemischen Einwirkungen sind hier auch hirnorganische Veränderungen, sensorisch-sensible Reize und insbesondere psychische Effekte zu nennen. Die Vielfalt und Dynamik dieser Einflüsse bewirkt, daß nicht nur starke interindividuelle Unterschiede im Schriftbild auftreten, sondern daß auch die Schrift eines jeden Menschen eine gewisse Variabilität zeigt. Bei Schriftuntersuchungen an psychiatrisch Kranken mit zum Teil stärksten affektiven Störungen sind spontane Schriftveränderungen zu erwarten, die noch über das Normalmaß bei Gesunden hinausgehen.

Da aufgrund ihrer Komplexität die geschilderten Stör-einflüsse und ihre Auswirkung auf die Schrift nicht im einzelnen erfaßt werden können, ist es auch nicht möglich, den Einfluß dieser Störvariablen durch Korrektur der Meß-ergebnisse zu kompensieren.

Sollen trotzdem, wie im vorliegenden Fall, pharmakogene Einwirkungen auf die Schrift untersucht werden, so kann eine Isolierung dieser Variablen von den Störvariablen nur dadurch erzielt werden, daß bei der Auswertung der

Ergebnisse lediglich **s t a t i s t i s c h e** Methoden angewendet werden. Es sollte also kein Verfahren benutzt werden, das das Ergebnis einer **e i n z e l n e n** Schriftprobe in irgendeiner Weise bevorzugt. Nur bei gleichwertiger Berücksichtigung einer Vielzahl von Meßergebnissen ist zu erwarten, daß sich zufällige Schwankungen ausgleichen.

Ein Versuch, eine mögliche Störvariable zu erfassen, besteht in der Kontrolle von Übungseffekten: In experimentellen Situationen wird oft beobachtet, daß das zu untersuchende Phänomen durch die Anwendung des Indikators deformiert wird. Z.B. werden durch den Einbau eines Meßinstrumentes in einen elektrischen Stromkreis bestimmte gesetzmäßige Veränderungen in ihm hervorgerufen, die bei der Beurteilung des Meßergebnisses berücksichtigt werden müssen. Im physiologischen, mehr noch im psychologischen Bereich sind Untersuchungen oft dadurch erschwert, daß bei wiederholter Anwendung des Indikators aufgrund von Übungseffekten systematische Fehler entstehen. Da wiederholte Messungen, wie aus "ad III." hervorgeht, im vorliegenden Fall erforderlich sind, ist es notwendig, eine Kontrollgruppe (Schriftproben von unbehandelten Vpn) auf Übungseffekte hin zu untersuchen.

Eine weitere Störmöglichkeit besteht darin, daß der thematische Inhalt des Geschriebenen unterschiedliche psychische Effekte hervorruft. Solche Rückwirkungen ließen sich etwa durch Benutzung sinnloser Silben für die Schriftproben vermeiden. Es ist jedoch zu vermuten, daß das Schreiben sinnloser Silben bei den Patienten auf erhebliches Unverständnis stoßen würde und damit eine noch stärkere psychische Irritation verursacht würde.

ad III. Objektivität

Voraussetzung für eine sinnvolle mathematische Weiterver-

arbeitung ist die eindeutige Beurteilbarkeit des Indikatorergebnisses. Zu diesem Zweck müssen Beurteilungskriterien festgelegt werden. Diese haben sich nach dem Ziel der Untersuchung zu richten; sie werden also durch die Hypothese, die etwas über die vermutete Qualität der Schriftveränderung aussagt, bestimmt. Bei der Schrift von Parkinsonkranken beobachtete POPHAL (54, Seite 150-164) Zeichen von Hypokinese (Bewegungsverminderung, Kleinheit, Langsamkeit, Enge, Magerkeit u.a.) und Gespanntheit (Versteifung, Monotonie, Steilheit u.a.). HAASE verwendet in seinen Beurteilungskriterien (32, Seite 115): Steilheit, engere und kleinere Schrift, Zeilenverkürzung, mangelnde Rechtsschrägheit und Rechtsläufigkeit, Tremorzeichen.

Die überwiegende Mehrzahl dieser Schriftcharakteristika ist einer objektiven Beurteilung kaum zugänglich und daher als wissenschaftliches Kriterium ungeeignet.

Die Forderung nach Objektivität dürfte lediglich beim Merkmal der Schriftgrößenänderung erfüllt sein, da hierbei einfache metrische Verfahren angewendet werden können, die jederzeit nachprüfbar sind.

ad IV. Ökonomie

Das Abnehmen der Schriftproben setzt weder einen besonderen technischen Aufwand noch eine qualifizierte Ausbildung voraus. Belastung und Anforderungen an die Versuchspersonen sind gering. Auch die Auswertung der Schriftproben ist bei Anwendung metrischer Verfahren einfach und ohne Vorkenntnisse möglich.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen: Die Schrift ist ein geeigneter Indikator zur Untersuchung der durch Neuroleptika hervorgerufenen Hypokinese, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

a) Das Abnehmen der Schriftproben soll unter standardisierten Bedingungen erfolgen.

b) Zur Auswertung der Proben sollen eindeutige, nach Möglichkeit metrisch erfaßbare Schriftmerkmale benutzt werden, die für die zu erwartende Hypokinese als befriedigend valide gelten können. Die Meßvorschrift ist zu definieren.

c) Wegen der aufgrund unkontrollierbarer Fremdeinflüsse großen inter- und intraindividuellen Variabilität der Schrift sind bei der Interpretation der Ergebnisse lediglich statistische Verfahren anzuwenden, die eine Vielzahl von Schriftproben gleichwertig berücksichtigen. Es sollen keine Methoden benutzt werden, die einzelne Schriftproben in irgendeiner Weise bevorzugen.

d) Mit Hilfe einer Kontrollgruppe ist zu prüfen, inwieweit die zu untersuchenden Schriftmerkmale auch ohne Anwendung von Neuroleptika einer Änderung unterliegen. Alle Ergebnisse der Experimentalgruppe sind mit denen der Kontrollgruppe zu vergleichen.

2. Die Untersuchungen HAASEs

Wie eingangs dargestellt wurde, vertritt HAASE die Ansicht, daß die therapeutische Wirkung der Neuroleptika bei Psychosen eng mit dem Auftreten parkinsonoider Symptome verknüpft ist. Aufgrund von Schriftuntersuchungen kam er zu dem Ergebnis, daß eine Besserung der psychopathologischen Symptomatik in jedem Fall nur dann eintritt, wenn sich in der Schrift erste Anzeichen eines pharmakogenen Parkinsonsyndroms bemerkbar gemacht haben. Die in der Handschrift erkennbare extrapyramidalmotorische Hypokinese ist für HAASE eine *conditio sine qua non* für einen neuroleptischen Effekt im psychischen Bereich.

Um diese Hypothese prüfen zu können, muß sowohl das "Einsetzen der Besserung" als auch das "erstmalige Auftreten hypokinetischer Schriftveränderungen" zeitlich eindeutig bestimmbar sein. Die Definition dieser beiden Ereignisse ist jedoch nicht ohne Schwierigkeiten möglich.

a) Die Besserung

Die Krankheitsbilder psychiatrischer Patienten umfassen Symptomkomplexe höchst unterschiedlicher Struktur, Intensität und Dynamik. Selbst innerhalb einzelner nosologischer Kategorien herrscht eine Vielfalt möglicher Symptome. Jedes einzelne dieser Symptome ist prinzipiell besserungsfähig. Da die Relevanz der Einzelsymptome innerhalb des Gesamtkomplexes jedoch recht unterschiedlich ist, kann aus der Besserung eines isolierten Symptoms nicht notwendig eine globale durchgreifende Besserung abgeleitet werden. Das Urteil "Besserung" im Sinne von "günstiger therapeutischer Effekt" kann also kaum durch ein beliebiges einzelnes Symptom repräsentiert werden, zumal wenn man bedenkt, daß nicht nur mit spontanem Intensitätswechsel der Symptome zu rechnen ist, sondern auch die Besserung des einen Symptoms mit Verschlechterung in einem anderen Bereich einhergehen kann. Ebenso wenig ist es natürlich möglich, den subjektiven Eindruck einer einsetzenden globalen Besserung als wissenschaftliches Kriterium zu verwenden. Auch der von HAASE als "neuroleptische Schwelle im psychischen Bereich" geprägte Begriff einer "Reduzierung des psychoenergetischen Niveaus außerhalb von Bewußtseinsstörungen bzw. Schlaf" (32) ist kaum eindeutig bestimmbar. Besserung ist also im psychiatrischen Bereich ein individueller mehrdimensional strukturierter Prozeß, dessen Beginn sich einer eindeutigen Markierbarkeit durch mangelndes Synchronverhalten der Einzelsymptome entzieht.

Erst die Einführung standardisierter Beurteilungsskalen (Rating Scales) und Merkmalslisten gestattet es, in der Psychiatrie objektivere, d.h. nachprüfbare und vergleichbare Befunde zu erheben (41). Solche Dokumentations-systeme sind entwickelt worden von McKINLEY und HARTAWAY, WITTENBORN, LORR und OVERALL (25). Für den deutschen Sprachraum ist an dieser Stelle das von der "Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie" entwickelte AMP-System zu nennen (25,7). Mit Hilfe dieser Verfahren können nicht nur Querschnittsbilder verschiedener Patienten miteinander verglichen werden, sondern sie gestatten auch, durch wiederholte Anwendung bei ein und demselben Patienten Verlaufsuntersuchungen durchzuführen und damit den Gang der Besserung zu erfassen. BENTE et al. (8) und HEIMANN (37) haben gezeigt, daß sich durch weiterführende statistische, faktorenanalytische Untersuchungen im psychopathologischen Bereich Merkmalskomplexe aufweisen lassen, die durch positive Korrelation der Merkmale untereinander definiert sind. Mit zunehmender positiver Korrelation der Merkmale innerhalb dieses Komplexes und abnehmender negativer Korrelation gegenüber anderen Komplexen nimmt die Repräsentanz eines Merkmals oder einer kleinen Merkmalsgruppe für den Gesamtkomplex zu. Erst dadurch wird es sinnvoll, die Veränderung weniger Merkmale als Index für einen Therapieerfolg zu verwenden und das während der Behandlung ermittelte Änderungsprofil mit der Änderung anderer Variablen (wie z.B. Schrift) zu vergleichen.

b) Die neuroleptische Schwelle

Der von HAASE 1953 eingeführte Begriff der neuroleptischen Schwelle ist im somatischen Bereich definiert durch das "Auftreten einer meist in der Feinmotorik (Handschrift) erkennbaren extrapyramidalen Bewegungshemmung" (32, Seite 99). Zur Bestimmung der neurolepti-

schen Schwelle vergleicht HAASE Handschriftproben, die unter Einfluß von Neuroleptika angefertigt wurden, mit solchen, die vor Behandlungsbeginn abgenommen wurden (Leerproben). Von drei Leerproben benutzt er diejenige mit der kleinsten Schrift als Vergleichsprobe. Er geht davon aus, daß die neuroleptische Schwelle erreicht oder überschritten ist, wenn im Vergleich zur ausgewählten Leerprobe "Symptome von Steifheit", "ein wenig engere und kleinere Schrift", "leichte Verringerung der Rechtsschrägheit und Rechtsläufigkeit" oder "Zeichen von Tremor" zu beobachten sind. Jedes einzelne dieser Merkmale genügt für sich.

Der Begriff der somatisch-neuroleptischen Schwelle, wie HAASE ihn verwendet, und die Methode, nach der diese Schwelle bestimmt wird, sollen nun diskutiert werden.

Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß HAASE aus der Summe aller bei einem Patienten abgenommenen Schriftproben zwei Proben eine besondere Bedeutung zumißt, nämlich der "kleinsten Leerprobe" und derjenigen Schriftprobe, in der erstmalig nach Behandlungsbeginn hypokinetische Schriftveränderungen, wie sie von ihm definiert wurden, sichtbar werden. Es ist nun nicht ausgeschlossen, daß die Schriftprobe, die nach HAASE die neuroleptische Schwelle charakterisiert, noch im Bereich der Zufallsstreuung der Schrift des Patienten liegt; denn es ist kaum zu erwarten, daß die kleinste von nur drei Leerproben in jedem Fall am unteren Rand des Streubereichs der Normalschrift des Patienten liegt. Eine Schriftprobe, die von dieser nur geringfügig abweicht ("ein wenig kleinere Schrift"), kann deshalb durchaus noch im Bereich der Zufallsstreuung liegen. Ob mit dieser Schriftprobe, die nach HAASE die neuroleptische Schwelle anzeigt, tatsächlich eine kontinuierliche Schriftveränderung eingeleitet wird, muß kontrolliert

und bei der Beurteilung der neuroleptischen Schwelle mitberücksichtigt werden. Nur diejenigen der von uns untersuchten Patienten bestätigten die Hypothese HAASEs von der Voraussetzung einer neuroleptischen Schriftveränderung für einen Behandlungserfolg, die eine kontinuierliche Schriftverkleinerung zeigten (siehe Seite 25). Doch selbst bei diesem Vorgehen kann nicht mit letzter Sicherheit entschieden werden, ob die gefundenen kontinuierlichen Schriftveränderungen im Individualfall pharmakogenen Ursprungs sind: In der von uns untersuchten Kontrollgruppe fanden sich drei Vpn mit kontinuierlicher Verkleinerung der Schrift, die mit Sicherheit nicht unter neuroleptischer Therapie standen.

Weiter ergeben sich Fehlermöglichkeiten durch die Vielzahl der von HAASE berücksichtigten Möglichkeiten der Schriftveränderung. So konnte bei unseren Vpn beobachtet werden, daß sich die von HAASE genannten Merkmale nicht immer gleichsinnig verändern: Z.B. Schriftvergrößerung bei zunehmender Versteifung. Außerdem muß besonders betont werden, daß HAASE zur Ermittlung der die neuroleptische Schwelle definierenden Schriftveränderungen keine Meßvorschriften angibt. Ob eine Schriftprobe Symptome von Steifheit oder mangelnde Rechtsläufigkeit aufweist oder nicht, d.h. ob sie die neuroleptische Schwelle erreicht hat, hängt weitgehend vom subjektiven Urteil des Beobachters ab.

Es ist also festzustellen, daß sich bei der Bestimmung der neuroleptischen Schwelle, wie HAASE sie definiert, dadurch Schwierigkeiten ergeben, daß Einzelproben herangezogen werden, bei denen nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ob sie noch innerhalb des normalen Variabilitätsmaßes der Schrift liegen, daß eine Vielzahl

von Schriftmerkmalen mitberücksichtigt wird und daß die Beurteilung der Schriftproben nicht frei von subjektiven Einflüssen ist.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, daß die Hypothese, feinmotorisch-hypokinetische Reaktionen seien bei der Behandlung mit Neuroleptika eine Voraussetzung für deren therapeutische Wirksamkeit, erst verifizierbar wird, wenn die somatisch-neuroleptischen Veränderungen und die Besserung im psychopathologischen Bereich eindeutiger, d.h. objektiver erfaßt werden können.

Selbst bei Erfüllung dieser Voraussetzung wird eine Aussage über den diskutierten Zusammenhang nur auf statistisch-empirischer Grundlage möglich sein. Erst bei völliger Aufdeckung des Kausalzusammenhangs in hirne-physiologischer Hinsicht wäre eine Beweisführung im Sinne einer "conditio sine qua non" erlaubt.

3. Die Schriftplanimetrie

Die planimetrische Auswertung von Schriftproben bietet im Vergleich zu HAASEs Verfahren folgende Vorteile:

- I. Jede Schriftprobe wird unabhängig von anderen Proben beurteilt bzw. vermessen und nicht, wie bei HAASE, nur in ihrer Relation zur kleinsten Leerprobe erfaßt: Zufallsschwankungen bei Leerproben bleiben damit ohne Einfluß auf die Beurteilung der unter neuroleptischer Therapie gewonnenen Schriftproben.
- II. Durch das Aufstellen einer eindeutigen Meßvorschrift und das Erfassen nur eines relevanten Merkmals sind die Ergebnisse jederzeit kontrollierbar und die bei Schätzverfahren auftretenden subjektiven Einflüsse der Beurteiler zu vermeiden. Der Einwand, bei der bekannten starken inter- und intraindividuellen Variabilität der Schrift eine im Vergleich dazu unnötige Meßgenauigkeit zu betreiben, ist nicht ge-

rechtfertigt, da sich Variabilität durch Anwendung statistischer Verfahren kompensieren läßt und nicht durch ungenaues Messen oder Schätzen.

- III. Schriftvergrößerungen werden nicht vernachlässigt.
- IV. Wie im statistischen Teil der Arbeit gezeigt wurde, kann durch Bestimmung des Regressions-Koeffizienten die durchschnittliche tägliche Schriftflächenänderung in cm^2 bei jeder Vp ermittelt werden. Dieser Wert kann als Index für die pharmakogene Hypokinese aufgefaßt werden. Sofern Untersuchungszeit, Dosierung und andere Variablen gleich sind, ist dieser Index bei vergleichenden Untersuchungen ein Maß für die individuelle somatisch-neuroleptische Disposition einer Vp. Einschränkung muß jedoch betont werden, daß dieser Wert insofern nur eine grobe Annäherung sein kann, als er von der Annahme eines linearen Trends bei den Schriftveränderungen ausgeht. Unter Berücksichtigung des für die Kurve der täglichen Durchschnittswerte aller Patienten gefundenen exponentiellen Verlaufs ergeben sich die im statistischen Teil der Arbeit dargestellten systematischen Abweichungen vom linearen Trend.
- V. Eine mathematische Analyse des zeitlichen Verlaufs der Schriftflächenänderung ist möglich. Dies ist eine Voraussetzung für Korrelationen mit anderen verlaufsdeterminierten Merkmalen: Therapieverlauf, Blutspiegelverlauf des Medikamentes, Auftreten von hyperkinetisch-dystonen Syndromen, grobmotorischen hypokinetischen Störungen, EEG- und EKG-Veränderungen usw.

KNOPP berichtete 1968 (45) über Handschriftuntersuchungen bei mit Trifluorperazin behandelten Patienten. Zur Auswertung der Schriftproben wurden dabei die von HAASE angegebene und eine planimetrische Methode benutzt. Der

Autor fand zwar eine relativ gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren, machte jedoch auf einige Vorteile der Schriftplanimetrie aufmerksam.

Im Zusammenhang mit den aufgrund von Messungen und ihrer statistischen Verarbeitung in unserer Untersuchung gewonnenen Ergebnissen soll noch folgendes diskutiert werden:

Bei der Kontrollgruppe war eine Tendenz zur Schriftvergrößerung zu erkennen: Die durchschnittliche tägliche Schriftflächenzunahme betrug etwa $0,2 \text{ cm}^2$. Solche Tendenzen, daß offenbar bei täglich wiederholter Abnahme von Schriftproben über mehrere Wochen hinweg Schriftvergrößerungen auftreten, sollten berücksichtigt werden, wenn es darum geht, Schriftveränderungen unter pharmakologischen Einflüssen zu interpretieren.

Nicht alle Teilnehmer der Kontrollgruppe zeigten jedoch eine Vergrößerung ihrer Schrift; bei drei Vpn wurde die Schrift im Verlauf der Untersuchungszeit kleiner. Das Ausmaß dieser Verkleinerung ($0,2$ bis $1,1 \text{ cm}^2/\text{Tag}$) ist durchaus mit der Größe der Schriftverkleinerung unter der Einwirkung des Neuroleptikums "Bayer 1496" (Experimentalgruppe) vergleichbar. Daraus ist zu schließen, daß nicht jede bei Anwendung von neuroleptischen Drogen zu beobachtende Schriftverkleinerung pharmakogenen Ursprungs sein muß. Erst wenn der Effekt bei einer Vielzahl von Vpn nachgewiesen wird, kann er als gesichert gelten.

Die in der Experimentalgruppe unter Einfluß von "Bayer 1496" zu beobachtende Schriftverkleinerung nahm für die täglichen Durchschnittswerte aller Patienten einen exponentiellen Verlauf. Die Parameter der Exponentialfunktion ließen sich aus den Meßergebnissen bestimmen. Das Bild der Funktion läßt erkennen, daß ohne Latenz unmittelbar nach Behandlungsbeginn ein steiler Abfall

der Schriftflächengröße einsetzt. Nachdem am 7. Behandlungstag schließlich eine Verminderung der Gesamtschriftfläche von etwa 18 cm^2 erreicht ist, geht die Kurve in ihre horizontale Asymptote über, d.h. die Schriftfläche bleibt jetzt konstant erniedrigt bis zum Ende der Untersuchungszeit. Es lassen sich also deutlich zwei Phasen unterscheiden: Eine dynamische Phase, die durch Progredienz der Schriftverkleinerung gekennzeichnet ist (1. bis 7. Behandlungstag) und eine Phase mit gleichbleibender kleiner Schrift (8. bis 28. Behandlungstag).

Wiederholt sind in der Literatur phasische Abläufe bei Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva beschrieben worden (2). COPER und SELBACH (11) beobachteten drei aufeinanderfolgende Phasen: Eine Initialphase mit sedierender trophotoper Auslenkung (1. Behandlungswoche), eine Reaktions- oder Turbulenzphase mit ergotroper Gegensteuerung und zum Teil psychomotorischer Aktivierung (2. Behandlungswoche) und schließlich eine Adaptationsphase oder Kurphase mit beginnendem emotionalen Ausgleich und Distanzierung von psychotischen Erlebnissen. Diese Einteilung stimmt mit unseren Ergebnissen insofern überein, als wir in der Initialphase (1. Behandlungswoche) den Vorgang der sich ausbildenden Hypokinese beobachten konnten; ohne Hinweis für eine Turbulenzphase ging dieser Abschnitt jedoch unmittelbar über in eine Phase anhaltend verkleinerter Schrift (Adaptations- oder Kurphase).

Die hypokinetische Reaktionsbereitschaft der einzelnen Patienten erwies sich als sehr unterschiedlich. Durch Errechnung des Regressionskoeffizienten und der daraus abgeleiteten durchschnittlichen Schriftflächenänderung pro Tag ließ sich ein Index für die hypokinetische Reaktion finden. Bei sieben der neun untersuchten Patienten

wurde eine Schriftverkleinerung beobachtet. Sie lag zwischen $-1,1$ und $-0,1 \text{ cm}^2/\text{Tag}$. Während ein Patient (PVp 2) keine Schriftflächenänderung zeigte, kam es bei einem weiteren Patienten (PVp 3) zu Schriftvergrößerung ($+1,4 \text{ cm}^2/\text{Tag}$).

Für diese in einem Fall festgestellte Schriftvergrößerung unter Behandlung mit "Bayer 1496" gibt es mehrere Interpretationsmöglichkeiten. So könnte sie als mangelnde Reaktionsbereitschaft auf das Pharmakon aufgefaßt werden und ähnlich zu verstehen sein wie die in der Kontrollgruppe allgemein beobachtete Tendenz zu immer größer werdender Schrift. Da bei dem Patienten eine Zusatzmedikation mit Akineton ($3 \times 1 \text{ Tbl./d}$) erforderlich war, könnte die Schriftvergrößerung auch als Effekt dieses Antiparkinsonmittels angesehen werden. Da jedoch zwei weitere Patienten (PVp 1 und 4) trotz Akineton-Zugabe in einer ähnlichen Dosierung ausgeprägte Schriftverkleinerung zeigten, ist diese Erklärung nicht sehr wahrscheinlich. Drittens besteht die Möglichkeit, in der Schriftvergrößerung dieses Patienten einen Ausdruck der im Tierexperiment und bei klinischen Akutversuchen (60) nachgewiesenen thymoleptischen Wirkungskomponente von "Bayer 1496" zu sehen. NAWRATIL et al. (48) konnten im Figur-Zeichen-Test unter Imipraminmedikation eine Vergrößerung der gezeichneten Figuren beobachten.

Die unterschiedliche hypokinetische Reaktionsbereitschaft wurde von HAASE und Mitarbeitern (33) in ihrer Beziehung zu den Variablen Körperbau, Geschlecht, Körpergewicht, Plastik, Dysplastik, Alter, Alkohol- und Insulintoleranz untersucht. Dabei ergaben sich wider Erwarten jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Wie im statistischen Teil der vorliegenden

Arbeit jedoch gezeigt werden konnte, besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Variabilität der Schrift - und damit der hypokinetischen Reaktionsmöglichkeit - und der mittleren Größe der Normalschrift einer Vp.

Bisher wurde davon ausgegangen, daß die in Experimental- und Kontrollgruppe gefundenen unterschiedlichen Ergebnisse auf die medikamentöse Behandlung der Vpn der Experimentalgruppe zurückzuführen seien. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß der Verlauf der Schriftflächenänderung in der Experimentalgruppe diese Interpretation nahelegt, da bei Beginn der Medikation auch die Schriftflächenänderung einsetzte. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß sich beide Gruppen in mindestens zwei weiteren Variablen unterschieden, deren Einfluß auf die Schrift diskutiert werden muß. Zum einen handelt es sich bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe um Gesunde, bei den Vpn der Experimentalgruppe jedoch um psychiatrisch Kranke mit zum Teil starken Stimmungs-, Affekt-, Antriebs- und Denkstörungen. So haben z.B. POLAK und BRICHICIN (53) psychomotorische Veränderungen bei endogenen Depressionen nachweisen können.

Zum anderen besteht ein Unterschied zwischen beiden Gruppen in ihren Milieubedingungen: Während in die Kontrollgruppe Personen aufgenommen wurden, die in normalen häuslichen Verhältnissen lebten und ihrer beruflichen Tätigkeit nachgingen, wurden die Patienten der Experimentalgruppe während der Untersuchung stationär in einer psychiatrischen Klinik, zum Teil auf geschlossenen Stationen, behandelt.

Obwohl entsprechende Befunde nicht bekannt sind, kann nicht ausgeschlossen werden, daß sich solche Milieuunterschiede auch im Schriftbild bemerkbar machen.

Zur exakten Prüfung der Hypothese, daß die in unserer Experimentalgruppe gefundenen Schriftveränderungen auf die Einwirkung der neuroleptischen Substanz "Bayer 1496" zurückzuführen sind, hätte strenggenommen eine Kontrollgruppe gebildet werden müssen, die sich nicht durch die beiden obengenannten zusätzlichen Variablen (Krankheit, Milieubedingungen) von der Experimentalgruppe unterschieden hätte. Eine solche Gruppe von trotz Klinikaufenthalt nicht medikamentös behandelten Psychosekranken dürfte jedoch kaum auffindbar sein. Auch der relativ geringe Stichprobenumfang der vorliegenden Arbeit, der eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse fordert, ist auf die bei klinischen Untersuchungen auftretenden Schwierigkeiten zurückzuführen.

Trotz dieser nicht optimalen experimentellen Voraussetzungen ist an einem Zusammenhang zwischen Medikationseinwirkung und gefundenen Schriftveränderungen kaum zu zweifeln, da Medikationsbeginn und Beginn der Schriftveränderungen in engstem zeitlichen Zusammenhang stehen. Auch der Verlauf der Schriftveränderungen (Exponentialfunktion) legt diesen Zusammenhang nahe.

Neben der Ermittlung der bisher dargestellten Einzelbefunde bezüglich Medikament und untersuchten Vpn bestand ein weiteres Ziel der Arbeit darin zu zeigen, daß mit Hilfe planimetrischer Schriftuntersuchungen hypokinetische Symptome bei Behandlung mit Neuroleptika so genau und sensibel erfaßt werden können, daß sie in Ausmaß und Verlauf mathematisch beschreibbar sind.

Diese Möglichkeit ist Voraussetzung für eine Reihe weiterführender Untersuchungen im klinischen Bereich der Psychopharmakologie. So können nicht nur wichtige Hinweise auf pharmakokinetische Daten (19) einzelner Medikamente gewonnen werden (Kumulation, Resorption, Elimini-

nation, Verteilung usw.), sondern es können auch Korrelationen mit anderen klinischen Variablen untersucht werden. Die Beziehung zwischen pharmakogener Hypokinese und psychotropem Effekt wurde bereits besprochen. Als weiteres Beispiel sei auf Beziehungen zu EEG-Veränderungen hingewiesen. BENTE et al. (9) untersuchten 30 mit Butaperazin behandelte Patientinnen und kamen zu dem Schluß: "Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen und hirnelektrische Veränderungen erweisen sich ... als einander zugeordnete und miteinander verbundene Ausdrucksformen des neuroleptischen Effektes".

Mit Hilfe planimetrischer Schriftuntersuchungen kann auch die somatisch-neuroleptische Schwelle und die neuroleptische Potenz eines Medikamentes genauer definiert werden. Die neuroleptische Schwelle läßt sich bei einem Patienten dadurch ermitteln, daß beginnend mit unterschwelligen Dosen die Medikation so lange vorsichtig gesteigert wird, bis statistisch signifikante Schriftverkleinerungen nachgewiesen werden können. Die so bestimmte individuelle Schwellendosis kann als ein Maß für die somatisch-neuroleptische Reaktionsbereitschaft eines Patienten aufgefaßt werden. Durch Bestimmung einer Vielzahl solcher Individualschwellen kann die durchschnittliche Wirkschwelle eines Neuroleptikums festgestellt werden. Nach HOFSTÄTTER und WENDT (43, Seite 234) würde sie dort liegen, wo 50 % der untersuchten Fälle den zu erwartenden Effekt zeigen. Diese Schwellendosis verhält sich zur neuroleptischen Potenz des Pharmakons umgekehrt proportional.

D. Zusammenfassung

Bisher konnte nicht befriedigend geklärt werden, ob die unter Einwirkung von Neuroleptika sich ausbildende Hypokinese mit dem therapeutischen Effekt dieser Pharmaka im psychischen Bereich, besonders bei der Behandlung von Psychosen, ursächlich zusammenhängt. Die divergenten Ansichten über einen solchen Zusammenhang beruhen auf methodischen Schwierigkeiten bei der exakten Erfassung sowohl des Therapieerfolgs als auch der extrapyramidalmotorischen Hypokinese.

Die vorliegende Arbeit sollte ein Beitrag zur Methode der Objektivierung der pharmakogenen Hypokinese sein. Dazu wurde über einen Zeitraum von vier Wochen der Einfluß eines neuentwickelten Neuroleptikums auf die Handschrift von neun psychotischen Patienten untersucht und mit Schriftproben einer Kontrollgruppe (neun gesunde Vpn. die nicht unter Medikamenteneinwirkung standen) verglichen.

Es wurde versucht, in der Arbeit darzulegen, daß die Handschrift als guter Indikator für die pharmakogene Hypokinese benutzt werden kann, wenn folgende Bedingungen berücksichtigt werden:

- a) Abnahme der Schriftproben unter standardisierten Bedingungen
- b) Definition einer exakten Meßvorschrift zur Vermeidung subjektiver Einflüsse bei der Beurteilung von Schriftveränderungen
- c) Anwendung statistischer Verfahren zur Vermeidung von Zufallsergebnissen, die beim Vergleich **e i n z e l - n e r** Schriftproben auftreten könnten
- d) Untersuchung einer Kontrollgruppe

Wie aus den Untersuchungsergebnissen geschlossen werden konnte, ist jedoch zu beachten, daß sehr kleine Schrift wegen ihres geringen Variabilitätsgrades als Indikator weniger gut geeignet ist.

Die gewonnenen Schriftproben wurden sowohl nach der von HAASE angegebenen Methode als auch nach einem planimetrischen Verfahren ausgewertet. Der Vergleich beider Methoden ergab, daß das planimetrische Verfahren der HAASEschen Methode der Schriftbeurteilung vorzuziehen ist, da es die Anforderungen der Objektivität und Sensibilität besser erfüllt.

Die nach dem planimetrischen Verfahren gewonnenen Meßwerte wurden mit verschiedenen statistischen Methoden weiterverarbeitet. Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Während sich in der Kontrollgruppe eine leichte Tendenz zur Vergrößerung der Schrift zeigte, reagierte die Mehrzahl der Teilnehmer der Experimentalgruppe mit einer statistisch signifikanten Schriftverkleinerung. Sowohl in der Experimental- als auch in der Kontrollgruppe fanden sich jedoch einzelne Vpn, bei denen sich nicht die Gesamttendenz der betreffenden Gruppe zeigte. Da in der Kontrollgruppe einige Vpn eine ausgesprochene Schriftverkleinerung aufwiesen, muß betont werden, daß bei Behandlung mit Neuroleptika nicht jede Schriftverkleinerung als pharmakogen interpretiert werden kann.

Aus der Bestimmung des Regressionskoeffizienten und der daraus abgeleiteten durchschnittlichen Schriftflächenänderung pro Tag ergibt sich die Möglichkeit, für jeden Patienten einen Index seiner hypokinetischen Reaktionsbereitschaft auf das Pharmakon zahlenmäßig anzugeben.

Die Kurve der täglichen Durchschnittswerte aller Patienten entsprach einer abfallenden Exponentialfunktion, deren mathematische Formel bestimmt werden konnte; in ihrem Verlauf ließ sich eine steil abfallende Anfangsphase (beginnend mit Gabe des Medikaments) von einer Phase gleichbleibend verkleinerter Schrift unterscheiden. Dieser Verlauf legt nahe, daß die Schriftverkleinerung pharmakogenen Ursprungs ist und nicht durch andere Variablen hervorgerufen wurde.

Ein Zusammenhang zwischen Schriftverkleinerung und Besserung der psychopathologischen Symptomatik ließ sich weder mit der von HAASE beschriebenen Methode noch mit dem benutzten planimetrischen Verfahren nachweisen.

Es läßt sich also sagen: Die Behandlung mit einer neuroleptischen Substanz kann einerseits eng mit Schriftverkleinerungen als Zeichen einer extrapyramidalmotorischen Hypokinese korrelieren und andererseits eine günstige Änderung der psychopathologischen Symptomatik bewirken. Trotzdem braucht - wie gezeigt werden konnte - kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen den beiden mit der Variablen "Neuroleptikumbehandlung" korrelierenden Variablen "hypokinetische Veränderungen" und "Therapieerfolg im psychischen Bereich" zu bestehen. Daraus läßt sich entgegen der in der Literatur häufiger geäußerten Vermutung eines Kausalzusammenhangs zwischen Hypokinese und Therapieerfolg die Hypothese ableiten, daß die neuroleptische Substanz zwei voneinander relativ unabhängige Effekte erzeugt.

E. Literaturverzeichnis

- (1) ANGUS, J.W.S., SIMPSON, G.M.: Handwriting changes and Response to Drugs - a controlled Study.
Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 212, 28-37, 1970
- (2) ARNOLD, O.H., HOFF, H.: Über psychische Wirkungen der psychotropen Pharmaka. Hippokrates 1, 9-14, 1961
- (3) ARNOLD, O.H., HOFF, H.: Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva. Wien: Hollinek 1962
- (4) ARNOLD, O.H., SKALA, O.: Beitrag zum Problem des Suicids mit einem Dibenzo-Diazepin-Derivat.
Internat. Pharmakopsychiatrie 2, 170-184, 1969
- (5) AYD, F., jr.: Neuroleptics and extrapyramidal reactions in psychiatric patients. J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics", Université de Montreal, Canada, 353-363, 1960
- (6) BELLABARBA, U., HIPPIUS, H., KANOWSKI, S.: Zur Differentialdiagnose hyperkinetisch-dystoner Begleitwirkungen von Psychopharmaka.
Die Medizinische Welt 18, 559-563, 1967
- (7) BENTE, D., ENGELMEIER, M.-P., HEINRICH, K., HIPPIUS, H., SCHMITT, W.: Zur Dokumentation medikamentöser Wirkungen bei der psychiatrischen Pharmakotherapie. Arzneimittel-Forsch. 11, 886-890, 1961
- (8) BENTE, D., ENGELMEIER, M.-P., HEINRICH, K., HIPPIUS, H., SCHMITT, W.: Faktorenanalytische Untersuchungen zur Struktur psychiatrischer Merkmalszusammenhänge. Arzneimittel-Forsch. 16, 284-285, 1966
- (9) BENTE, D., DENBER, H.C.B., HARTUNG, M.L., RANNERBERG, K.M.: Extrapyramidalmotorische und elektroenzephalographische Reaktivität unter neuroleptischer Medikation. Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie Vol. 1, 1, 27-44, 1968
- (10) v.BRÜCKE, F.Th., HORNYKIEWICZ, O.: Pharmakologie der Psychopharmaka. Springer-Verlag 1966
- (11) COPER, H., SELBACH, H.: Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie. Internist 9, 313-323, 1967
- (12) CRONBACH, L.J.: Essentials of psychological testing. Tokyo, 1964

- (13) DANNEBERG, P.B.: Die pharmakologische Forschung in der pharmazeutischen Industrie. Münch. Med.Woch. 104, 1602-1606, 1962
- (14) DECKWITZ, R.: Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis. Wissenschaftl. Verlagsanstalt Stuttgart 1967
- (15) DECKWITZ, R., BINSACK, K.F., HERKERT, H., LUXEMBURGER, O., WENZEL, W.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. Nervenarzt 38, 170-174, 1967
- (16) DELAY, J., DENIKER, P., HARL, J.M.: Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. Ann. méd.-psychol. 110, 112-117, 1952
- (17) DELAY, J., DENIKER, P.: Apport de la clinique à la connaissance de l'action des neuroleptiques. J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics". Université de Montréal, Canada, 301-327, 1960
- (18) v. DITFURTH, H.: Zur Problemlage der Pharmakopsychiatrie. I.D. Achelis u. H.v. Ditfurth (Hrsg.): "Befinden und Verhalten", Starnberger Gespräche 1960, Thieme Verlag Stuttgart, 36-54, 1962
- (19) DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. 2. Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart, 1968
- (20) ENGELMEIER, M.P.: Neuroleptische Therapie und Stammhirntrias. Psychiat. et Neurol. (Schweiz) 138, 47, 1959
- (21) FLÜGEL, F., BENTE, D.: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. Deutsche med. Wochenschr. 81, 2071-2074, 1956
- (22) FREYHAN, F.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. Nervenarzt 20, 504-509, 1957
- (23) FREYHAN, F.: The Relationship of Drug-Induced Neurological Phenomena on Therapeutic Outcome. J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics". Université de Montréal, Canada, 353-363, 1960
- (24) FÜNFELD, E.W.: Psychopathologie und Klinik des Parkinsonismus vor und nach stereotaktischen Operationen. Springer-Verlag 1967

- (25) GEBHARDT, R., HELMCHEN, H., HIPPIUS, H.,
v.HEREKJARTO, M., LIENERT, G.A., RENFORDT, E.:
Beurteilungsskalen (Rating-Scales) und Merk-
malslisten für depressive Syndrome. H.Hippius,
H.Selbach: "Das depressive Syndrom", Verlag
Urban & Schwarzenberg, 603-643, 1969
- (26) GOLDMAN, D.: Parkinsonism and Related Phenomena
from Administration of Drugs: Their Production
and Control under Clinical Conditions and
Possible Relation to Therapeutic Effect.
J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyr-
amidal System and Neuroleptics", Université de Montreal,
Canada, 353-363, 1960
- (27) HAASE, H.J.: Über Vorkommen und Deutung des psycho-
motorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw.
Largactil-Dauerbehandlung. Nervenarzt 25,
486-492, 1954
- (28) HAASE, H.J., KRANTZ-GROSS, A.: Beitrag zur Psycho-
somatik "extrapyramidalen" Motilitätsstörungen.
Arch.Psychiat. Z. Neurol. 192, 268, 1954
- (29) HAASE, H.J.: Vorteile und Nachteile der extrapyra-
midalen Symptomatik bei der Behandlung mit
Chlorpromazin und Reserpin. Arch. Psychiat.,
Z. Neurol. 197, 367-376, 1958
- (30) HAASE, H.J.: Extrapyr-
amidal Modification of Fine-
Movements - a "conditio sine qua non" of the
Fundamental Therapeutic Action of Neuroleptic
Drugs. J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyr-
amidal System and Neuroleptics", Université de
Montreal, Canada, 329-353, 1960
- (31) HAASE, H.J.: Psychomotorisches Verhalten Schizo-
phrener unter neuroleptischer Behandlung.
H. Kranz, K. Heinrich (Hrsg.): "Neuroleptie
und Schizophrenie", Thieme-Verlag Stuttgart,
88-101, 1962
- (32) HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen
psychotropen Medikamenten. Janssen GmbH. Düssel-
dorf, 1969
- (33) HAASE, H.J., KAPPLINGHAUS, R., BALL, P., KEITEL, P.,
KOCH, C.D., MATTKE, D., NÖCKER, G., RITTER, R.,
SCHÖNBECK, M., ZAHN, M., ZSCHUCKE, C.F.:
Disposition zur neuroleptischen Schwelle.
Pharmakopsych. 1, 45-53, 1968
- (34) HADDENBROCK, S.: Hyperkinetische Dauersyndrome nach
hochdosierter und Langstreckenbehandlung mit
Neuroleptika. H. Kranz und K. Heinrich (Hrsg.):
"Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatri-
schen Pharmakotherapie", Thieme-Verlag Stuttgart,
54-63, 1964

- (35) HARTMANN, K., HIPPIUS, H.: Extrapyramidalmotorische Begleiteffekte der neuroleptischen Therapie und ihre Behandlung. *Ärztl.Wochenschr.* 16, 307-312, 1959
- (36) HARTMANN-VON MONAKOW, K.: Das Parkinsonsyndrom, Klinik und Therapie. Verlag S. Karger Basel, 1960
- (37) HEIMANN, H.: Typologische und statistische Erfassung depressiver Syndrome. H.Hippius, H. Selbach: "Das depressive Syndrom", Verlag Urban & Schwarzenberg, 179-190, 1969
- (38) HELMCHEN, H., HIPPIUS, H.: Die unerwünschten psychischen Wirkungen der Psychopharmaka. *Der Internist* 8, 336-344, 1967
- (39) HIOB, J., HIPPIUS, H., KANIG, K.: Über die Bedeutung körperlicher Nebenwirkungen bei der Pharmakotherapie der Psychosen. *Wien.Z.Nervenheilk.* 15, 135-147, 1958
- (40) HIPPIUS, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. *Der Internist* 1, 453-460, 1960
- (41) HIPPIUS, H.: Dokumentationssysteme in der psychiatrischen Klinik und ihre Bedeutung für die Forschung. *Bull.Schweiz.Akad. Med.Wiss.* Vol. 5, Fasc. 1/2, 160-176, 1970
- (42) HOFFMEISTER, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit "Bayer 1496". *Inst.f. Pharmakologie der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld*, unveröffentlicht
- (43) HOFFSTÄTTER, P.R., WENDT, D.: Quantitative Methoden der Psychologie. Verlag J.A. Barth München, 1967
- (44) KEITEL, P.: Klinisch-neuroleptische Prüfung von Triperidol. *Diss. Med. Akad. Düsseldorf*, 1964
- (45) KNOPP, W.: Exploration in the Assessment and Meaning of the Subclinical Extrapyramidal Effect of Neuroleptic Drugs. *Pharmakopsychiat.* 1, 54-61, 1968
- (46) MITTENECKER, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Verlag F. Deuticke Wien, 1960
- (47) MORONEY, M.J.: Facts from Figures. Penguin Book Inc., 3.Ed., 1962
- (48) NAWRATIL, L., DORNINGER, F., NAGY, K.: Die Wirkung von Tofranil im Zeichentest. *Schweiz.Arch.Neurol., Neurochir.u. Psychiat.* 88, 67, 1961

- (49) NWAGWU, O.: Über den Zusammenhang zwischen Wirkung auf die extrapyramidale Feinmotorik und den klinisch-therapeutischen Effekten der Neuroleptika. Diss. Freie Univ. Berlin 1968
- (50) PATEISKY, K.: Neurophysiologische Grundlagen der Spastizität und Rigidität. H. Hoff, H. Tschabitscher, K. Kryspin-Exner (Hrsg.): "Muskel und Psyche", Verlag S. Karger Basel, 43-58, 1964
- (51) PICK, A.: Weiterer Beitrag zur Lehre von der Mikrographie. Wien. Klin. Wochenschr. 19, 756, 1906
- (52) PÖLDINGER, W.: Die Wirkungsspektren der Psychopharmaka. Therapie d. Gegenw. 106, 1246-1262, 1967
- (53) POLAK, O., BRICHICIN, M.: Quantitative Analyse der psychomotorischen Hemmung bei endogenen Depressionen. Pharmakopsychiat., Neuropsychopharm. Vol. 2, 251-268, 1969
- (54) POPHAL, R.: Die Handschrift als Gehirnschrift. Rudolstadt 1949
- (55) SELBACH, H.: Über regulations-dynamische Wirkgrundlagen der Psychopharmaka. I.D. Achelis, H.v. Dittfurth (Hrsg.): "Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmakopsychiatrie. Starnberger Gespräche 1961. Thieme-Verlag Stuttgart, 53-74, 1963
- (56) SIEGEL, S.: Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. Mc.Graw Hill Comp. Inc. Tokyo, 1956
- (57) STAEBELIN, J.E.: Einige allgemeine Bemerkungen über die Largactiltherapie in der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel. Schweiz. Arch. Neurol., Neurochir., Psychiatr. 73, 288-291, 1954
- (58) TSCHABITSCHER, H., CZERWENKA-WENKSTETTEN: Affekt und Muskelspannung. H. Hoff, H. Tschabitscher, K. Kryspin-Exner (Hrsg.): "Muskel und Psyche", Verlag S. Karger Basel, 59-73, 1964
- (59) WIRTH, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen in der Reihe der acylierten Piperazino-Phenothiazinderivate. Neuro-Psychopharmakology 2, 285-287, 1961
- (60) WOLBERGS, E., ZIOLKO, H.U.: Untersuchungen zur akuten Wirkung eines neuen Imidazolidinon-Derivates. Arzneimittel-Forsch. 2a, 323-325, 1966
- (61) YAMANE, T.: Statistics, an Introductory Analysis. 2. Aufl. New York, London, Tokyo, 1967
- (62) ZSCHUCKE, C.F.: Zum Antagonismus zwischen der Wirkungsweise von Neuroleptika und Antiparkinsonmitteln. Nervenarzt 5, 217-221, 1964

F. A n h a n g

Angaben zu den Vpn

I. Experimentalgruppe

PVp	Geschl.	Alter	Diagnose
1	m	31 J.	katatone Schizophrenie (7.Schub)
2	m	21 J.	Schizophrenia simplex (2.Schub)
3	m	31 J.	paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (2.Schub)
4	m	22 J.	Schizophrenia simplex
5	w	45 J.	paranoide Psychose im Involutionsalter
6	w	47 J.	rezidivierende symptomatische Psychose unklarer Ätiologie (Hirsutismus, Adipositas, Nystagmus, positive Pyramidenbahnzeichen rechts)
7	w	28 J.	Schizophrenia simplex (2.Schub)
8	w	26 J.	schubweise verlaufende Katatonie
9	w	30 J.	paranoid-halluzinatorische Schizophrenie mit katatonen Zügen

II. Kontrollgruppe

KVp	Geschl.	Alter
1	m	62 J.
2	m	53 J.
3	m	29 J.
4	m	84 J.
5	w	80 J.
6	w	63 J.
7	w	61 J.
8	w	25 J.
9	w	48 J.

S c h r i f t p r o b e

Name: Stat.: Nr.:

Beobachter: Datum:

Medikament: Tagesdosis:

Zeit: Behandlungstag:

Schreiben Sie folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibet wer Lust hat
mit Sorgen zuhaus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibet wer Lust hat
mit Sorgen zuhaus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibet wer Lust hat
mit Sorgen zuhaus.

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibet wer Lust hat
mit Sorgen zuhaus.

S c h r i f t p r o b e

Name: Stat.: Nr.:

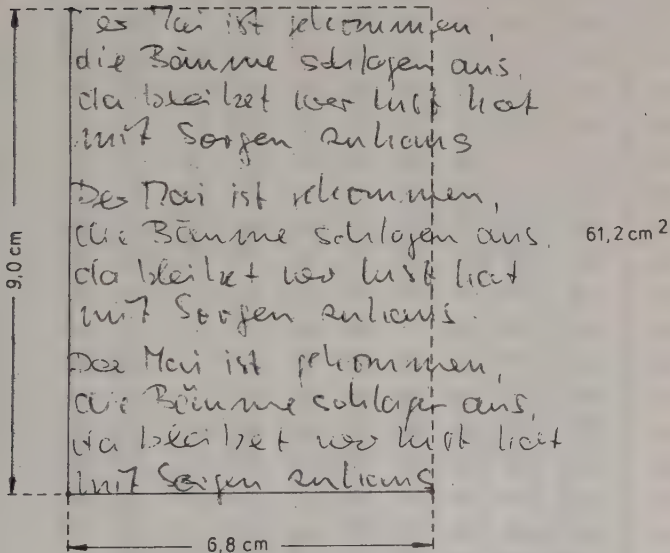
Beobachter: Datum:

Medikament: Tagesdosis:

Zeit: Behandlungstag:

Schreiben Sie folgenden Vers in normaler Schrift dreimal ohne Pause ab:

Der Mai ist gekommen,
die Bäume schlagen aus,
da bleibt wer Lust hat
mit Sorgen zuhaus.



Schriftflächen in cm^2 (Experimentalgruppe)

Beh. tage	PVp 1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\bar{x}_t$	s_t
L ₁	87	57	78	68	128	125	90	88	107	92	23
L ₂	92	42	69	59	104	102	124	82	82	84	24
1.	83	45	80	54	99	104	113	77	81	82	21
2.	65	41	61	54	108	107	85	83	88	77	22
3.	68	37	64	50	89	100	90	74	101	75	21
4.	65	48	62	49	88	135	89	69	110	79	27
5.	75	49	61	53	84	110	80	61	102	75	20
6.	60	53	78	57	78	96	74	50	88	70	15
7.	54	48	74	53	88	112	99	56	106	77	24
8.	52	44	68	50	90	103	87	51	102	72	22
9.	54	42	66	46	84	92	88	64	84	69	18
10.	52	46	68	48	89	99	95	65	75	71	19
11.	48	42	74	45	87	101	92	70	96	73	22
12.	49	43	66	48	92	99	94	68	105	74	23
13.	54	40	81	48	85	91	90	58	88	71	19
14.	43	43	85	50	76	103	99	60	83	71	22
15.	50	51	72	48	85	106	92	58	85	72	20
16.	47	44	90	48	79	103	87	48	50	66	22
17.	47	46	107	45	75	103	96	54	118	77	28
18.	46	48	100	50	77	99	90	48	104	74	24
19.	50	50	93	47	63	103	97	63	99	74	22
20.	53	50	90	47	66	124	90	49	103	75	26
21.	52	47	93	46	80	91	89	92	95	72	21
22.	51	45	93	46	81	106	81	57	82	71	21
23.	51	46	95	44	81	103	84	63	96	74	22
24.	52	45	95	42	78	106	84	96	114	76	25
25.	50	44	97	44	81	111	81	61	84	73	23
26.	53	45	99	43	72	104	85	67	79	72	21
27.	49	43	100	43	61	96	85	57	74	68	21
28.	45	41	90	42	50	106	89	60	75	66	23
$\bar{x}_{Vp}^*$	54	45	82	48	81	104	90	61	92	73	20
s_{Vp}^*	9	4	14	4	11	9	7	9	14	4	-

* ohne Leerproben

** Standardabweichung der Mittelwerte der Vpn

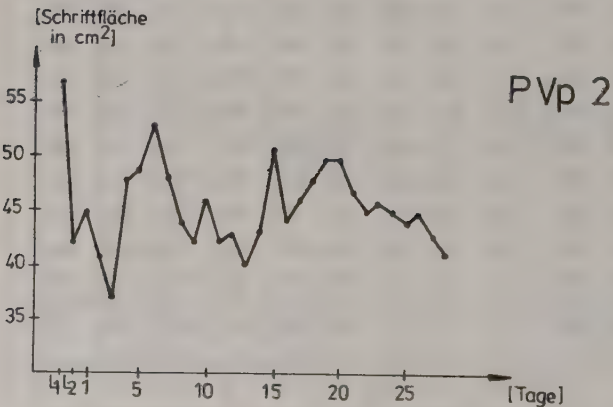
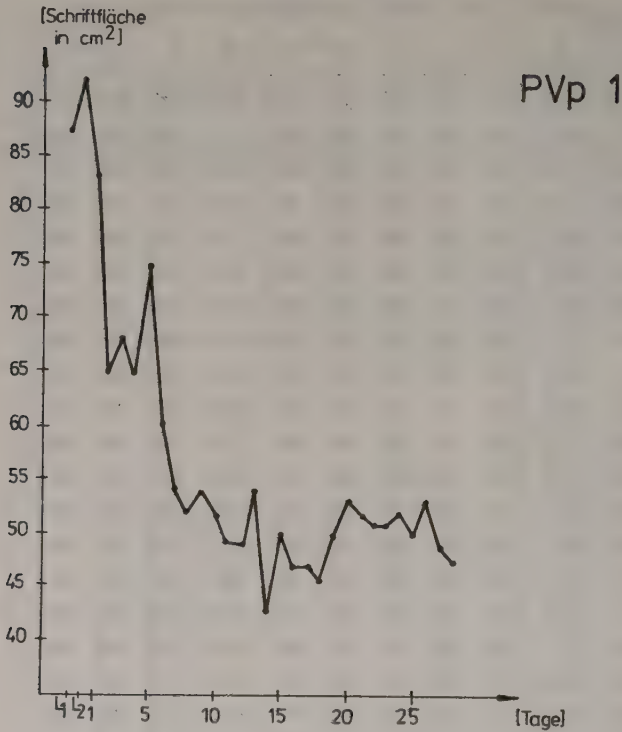
Schriftflächen in cm^2 (Kontrollgruppe)

Tage	KVp									$\bar{x}_t$	s_t
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
L ₁	128	174	46	70	107	70	95	60	85	93	37
L ₂	115	161	47	57	124	85	92	59	90	92	34
1.	103	150	44	48	124	81	105	60	84	89	33
2.	125	152	42	71	100	85	95	67	74	90	31
3.	118	204	41	64	98	69	104	53	74	92	46
4.	110	200	43	66	123	85	118	63	73	98	44
5.	111	186	33	67	117	85	102	70	79	94	40
6.	115	181	49	68	111	79	99	68	86	95	36
7.	117	160	41	72	115	94	88	57	84	92	33
8.	121	162	40	76	111	76	108	60	76	92	35
9.	101	171	40	72	111	94	104	73	96	96	34
10.	96	179	42	55	108	95	110	66	92	94	38
11.	99	184	43	68	111	84	82	64	67	91	38
12.	127	200	44	54	112	82	94	63	81	95	45
13.	118	183	43	45	99	87	90	64	86	91	40
14.	97	154	43	55	120	95	83	65	94	90	32
15.	109	165	49	56	142	88	101	61	99	97	37
16.	111	161	38	66	138	101	106	59	87	96	37
17.	126	153	43	59	137	94	99	69	86	96	35
18.	151	152	39	61	110	79	88	70	90	93	36
19.	154	146	41	67	114	102	95	60	81	96	36
20.	126	143	39	70	120	96	87	70	91	94	30
21.	111	146	41	62	126	98	101	58	93	93	32
22.	122	155	37	73	141	97	99	62	92	98	36
23.	102	160	36	64	147	95	99	61	81	94	38
24.	118	166	33	73	148	77	104	66	91	97	39
25.	114	180	37	66	157	98	100	72	90	102	42
26.	127	157	44	55	147	94	90	65	83	96	38
27.	141	169	38	79	143	77	105	67	93	101	40
28.	143	122	36	71	116	93	99	77	94	95	30
$\bar{x}_{Vp}^*$	118	166	41	64	123	89	98	65	86	95	35*
s_{Vp}^*	15	19	4	8	16	9	8	5	7	3	-

* ohne L_1 und L_2

** Standardabweichung der Mittelwerte der V_{pn}

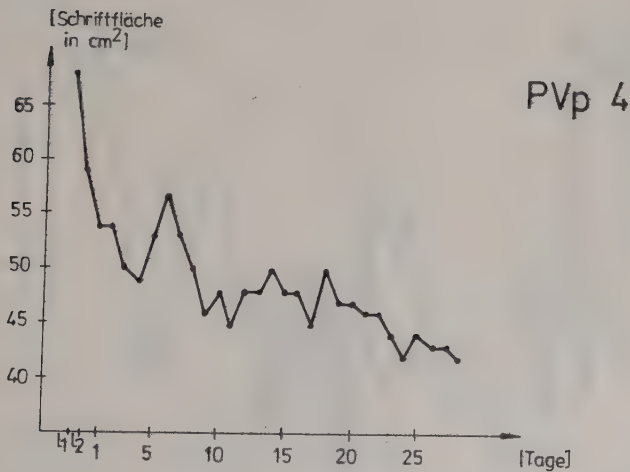
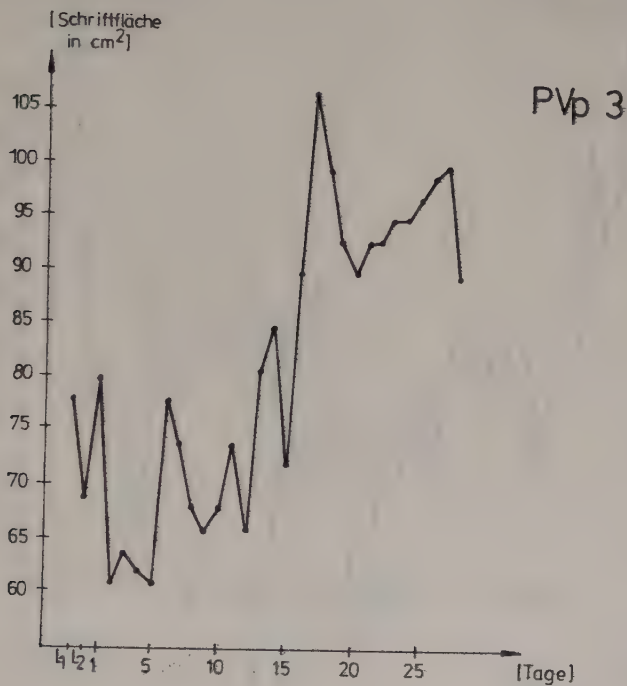
Tägliche Schriftflächen (Experimentalgruppe)



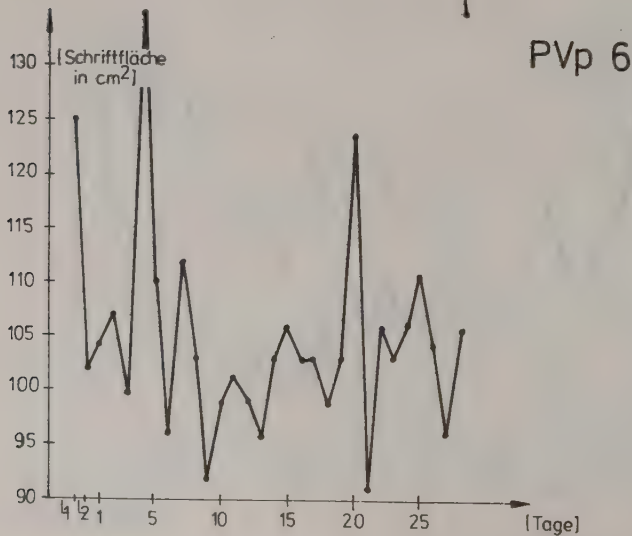
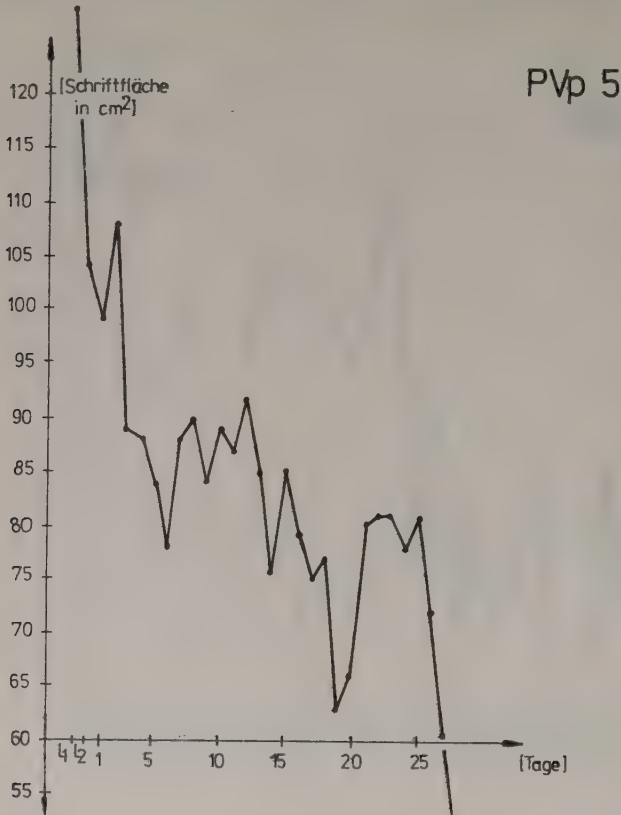
L₁ - Leerprobe 1

L₂ - Leerprobe 2

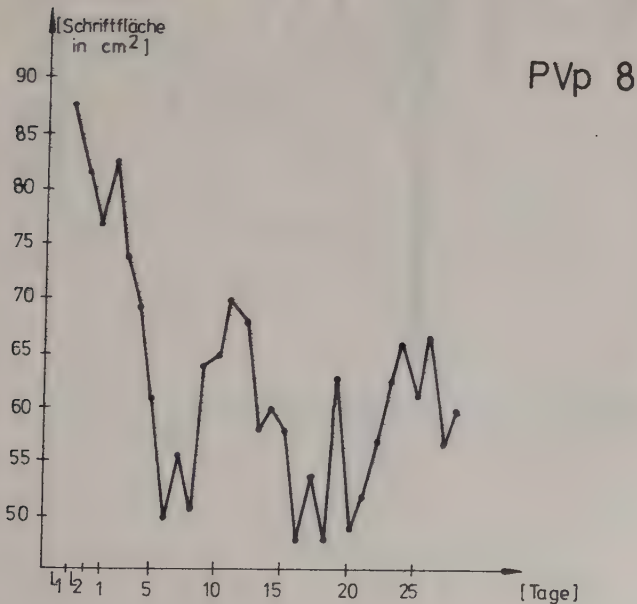
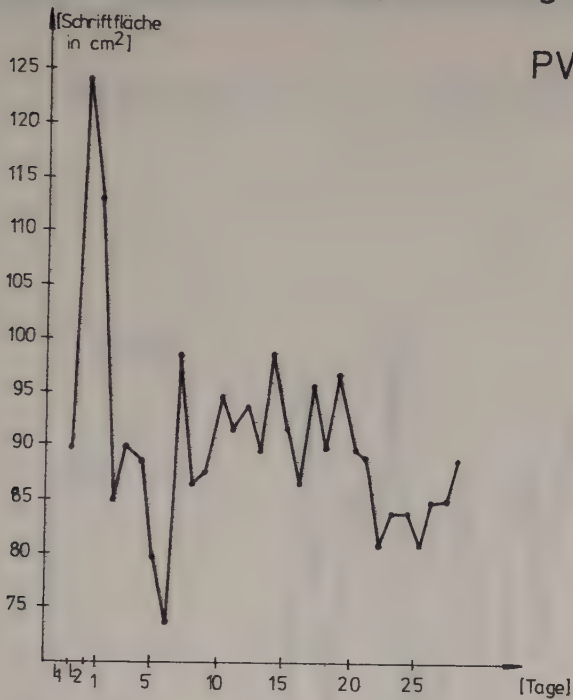
Tägliche Schriftflächen (Experimentalgruppe)



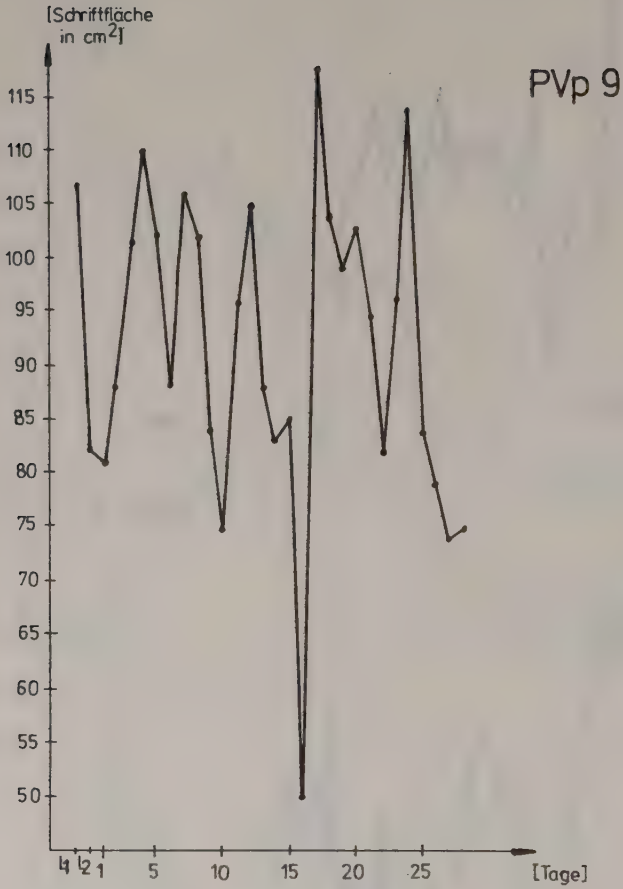
Tägliche Schriftflächen (Experimentalgruppe)



Tägliche Schriftflächen (Experimentalgruppe)

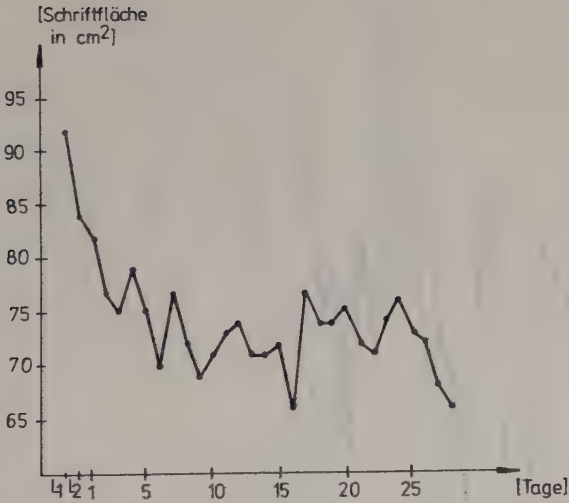


Tägliche Schriftflächen (Experimentalgruppe)

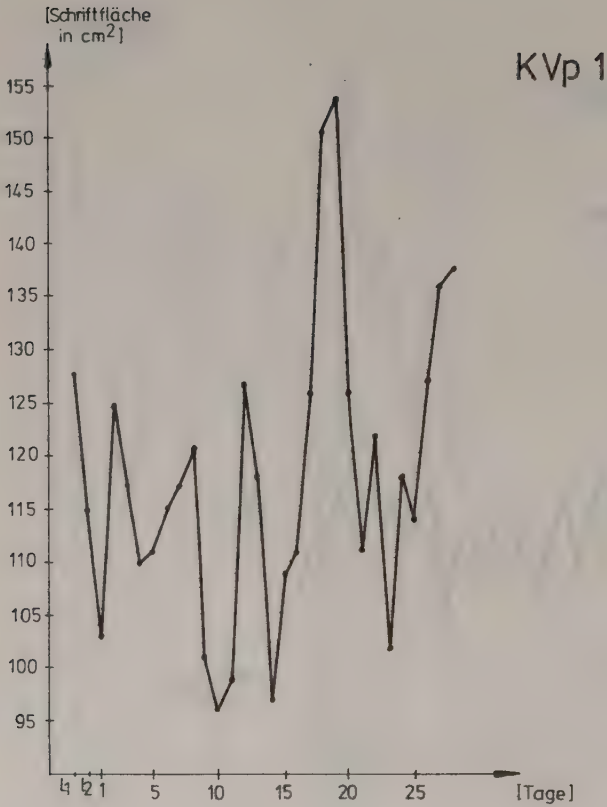


Tägliche Schriftflächen (Experimentalgruppe)

Mittelwertskurve aus allen PVpn



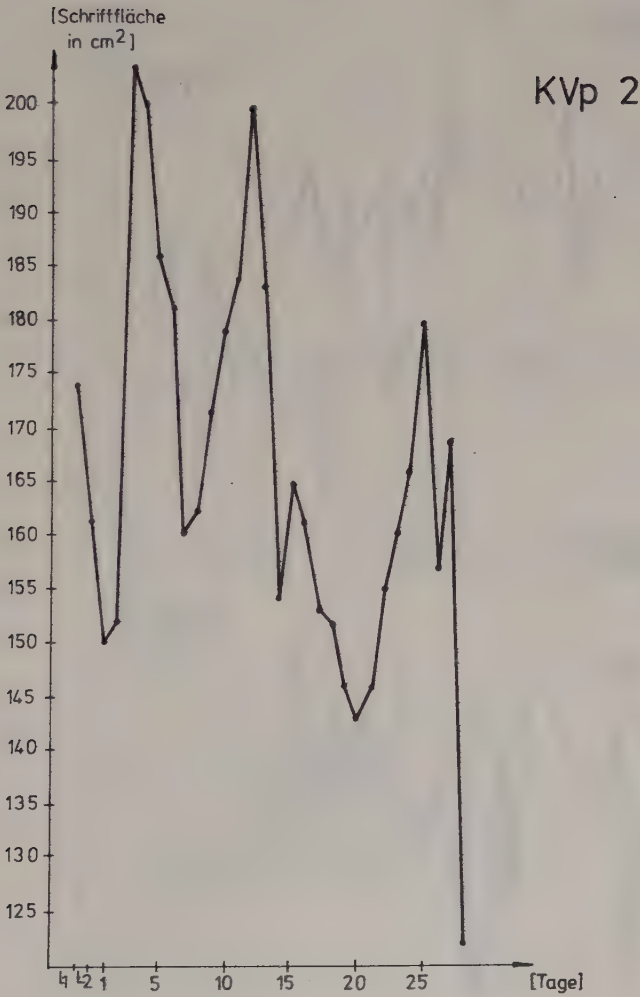
Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)



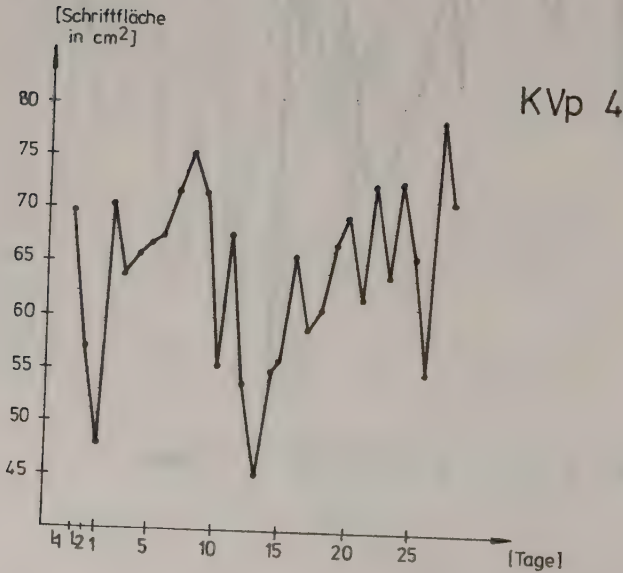
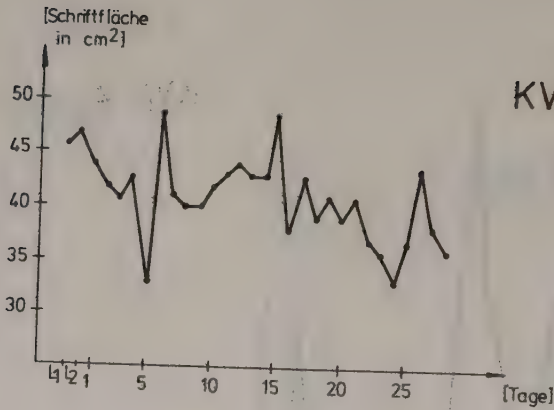
L₁ - Leerprobe 1

L₂ - Leerprobe 2

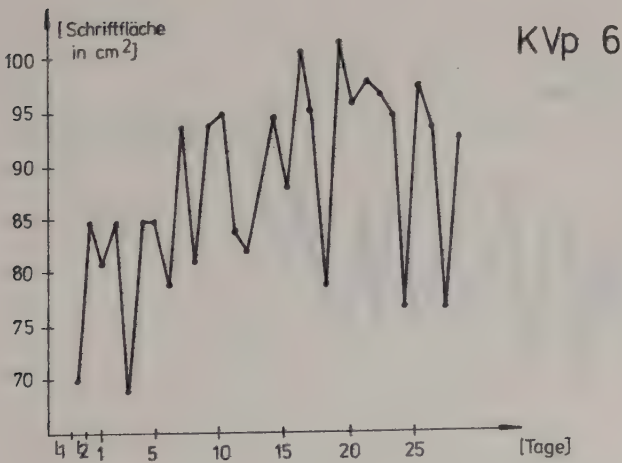
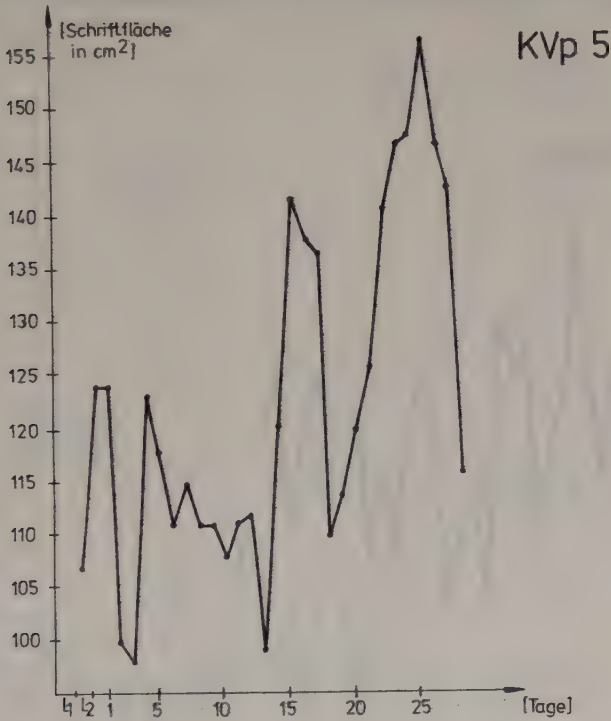
Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)



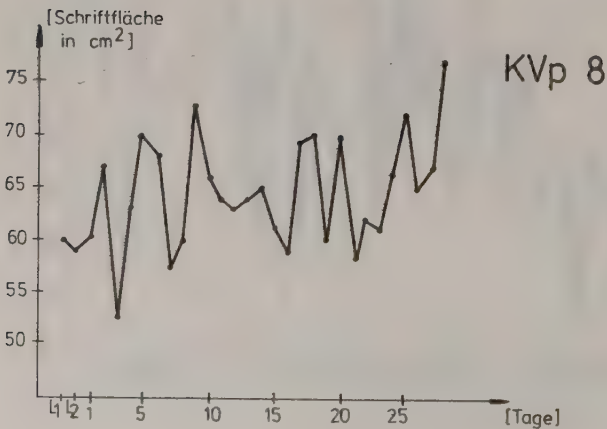
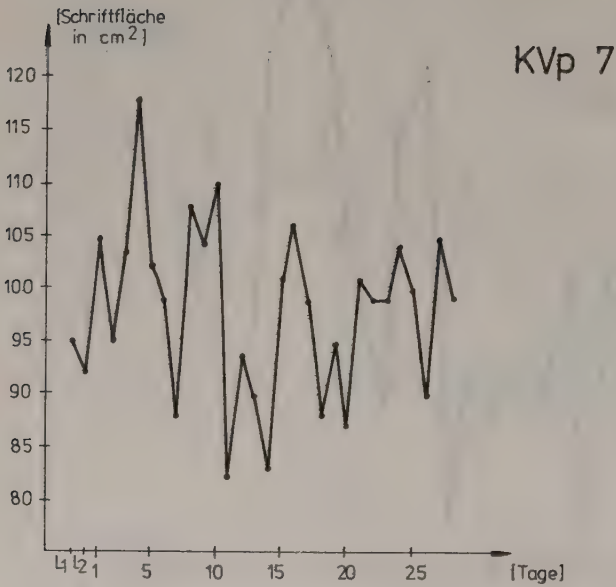
Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)



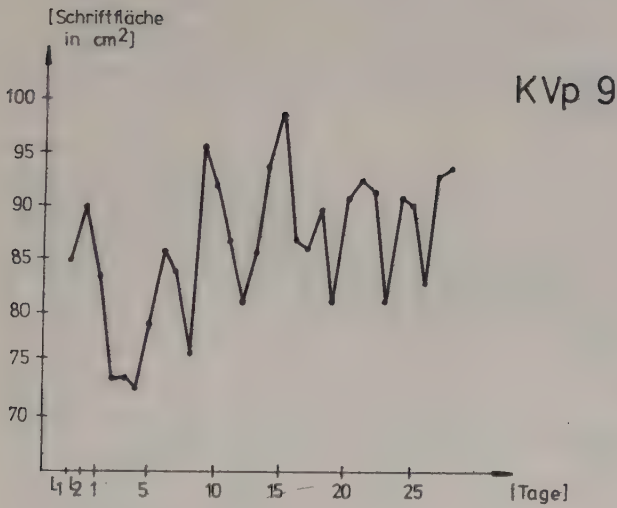
Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)



Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)

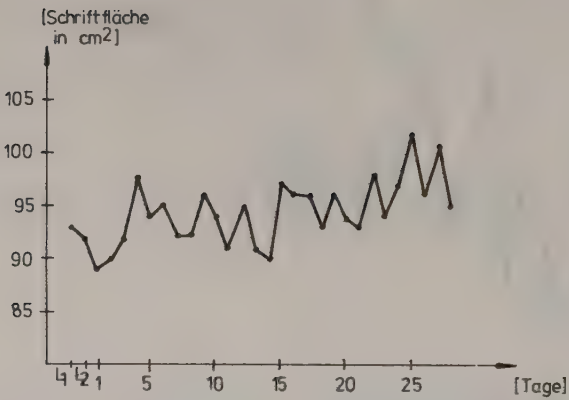


Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)



Tägliche Schriftflächen (Kontrollgruppe)

Mittelwertskurve aus allen KVpn



t - Test

I. Experimentalgruppe

PVp	L ₁	L ₂	R ₁	R ₂	E _L	E _R	E _L -E _R
1	87	92	68	50	89,5	59,0	30,5
2	57	42	45	41	49,5	43,0	6,5
3	78	69	62	66	73,5	64,0	9,5
4	68	59	54	50	63,5	52,0	11,5
5	128	104	78	87	116,0	82,5	33,5
6	125	102	92	106	113,5	99,0	14,5
7	90	124	99	91	107,0	95,0	12,0
8	88	82	61	54	85,0	57,0	27,5
9	107	82	102	95	94,5	98,5	-4,0

II. Kontrollgruppe

KVp	L ₁	L ₂	R ₁	R ₂	E _L	E _R	E _L -E _R
1	128	115	125	99	121,5	112,0	9,5
2	174	161	150	157	167,5	153,5	14,0
3	46	47	39	37	46,5	38,0	8,5
4	70	57	56	61	63,5	58,5	5,0
5	107	124	138	120	115,5	129,0	-13,5
6	70	85	85	94	77,5	89,5	-12,0
7	95	92	105	99	93,5	102,0	- 8,5
8	60	59	63	66	59,5	64,5	- 5,0
9	85	90	76	87	87,5	81,5	6,0

L₁ und L₂ : Experimentalgruppe: Leerproben (cm²)
 Kontrollgruppe: die beiden zuerst ange-
 fertigten Schriftproben jeder Vp (cm²)
 R₁ und R₂ : zwei durch Los bestimmte Schriftproben
 (cm²) jeder Vp (1.-28. Beobachtungstag)
 E_L : Mittelwert aus L₁ und L₂
 E_R : Mittelwert aus R₁ und R₂
 E_L - E_R : Differenz zwischen E_L und E_R

Lebenslauf

Am 12. August 1937 wurde ich, Ernst Renfordt, als Sohn des Formermeisters Emil Renfordt und seiner Ehefrau Lydia, geb. Kreinberg, in Grennigloh, Gemeinde Nachrodt-Wiblingwerde, Kreis Altena (Westfalen), geboren. Mit sechs Jahren wurde ich eingeschult. 1960 legte ich am Städt. math.-naturw. Gymnasium in Hohenlimburg die Abiturprüfung ab. Anschließend studierte ich bis zur ärztlichen Vorprüfung (1963) in Münster Medizin. Danach setzte ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin fort und bestand hier 1967 die ärztliche Prüfung. Die Approbation erhielt ich 1969 nach Absolvierung der Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Kliniken. Seit Juni 1969 bin ich Wissenschaftlicher Assistent an der Psychiatrischen Klinik II in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin. Seit 1966 bin ich mit der Diplom-Psychologin Helga Renfordt, geb. Dieckmann, verheiratet.

Denjenigen, die mir bei der Durchführung der Untersuchung und der Erstellung der Arbeit behilflich waren, danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Hippus, von dem ich die Anregung zum Thema dieser Arbeit bekam, der mir die Durchführung der Untersuchung in seiner Klinik ermöglichte und der den Fortgang der Arbeit in allen Phasen mit großem Interesse unterstützte.

Für den statistischen Teil der Arbeit verdanke ich wertvolle Anregungen Herrn Privatdozent Dr. Huber vom Psychologischen Institut der Universität Düsseldorf.

Schließlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Hoffmeister von den Farbenfabriken Bayer dafür bedanken, daß er mir die pharmakologischen Unterlagen über die Prüfsubstanz zugänglich machte.

